



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 08 555 T2 2004.05.06**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 051 413 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 08 555.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/00333**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 907 388.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/037635**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.01.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **29.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.11.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.05.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 401/06**

**A61K 31/47, C07D 401/12, C07D 401/14,
C07D 405/14**

(30) Unionspriorität:

9801630 26.01.1998 GB

9821072 29.09.1998 GB

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI, NL

(72) Erfinder:

**COATES, William, John, Harlow, GB; GWYNN,
Norman, Michael, Collegeville, US;**

HATTON, Ian, Keith, Harlow, GB;

**MASTERS, Philip, John, Harlow Essex CM 19 5AW,
GB; PEARSON, Neil, David, Harlow, Essex CM19**

**5AW, GB; RAHMAN, Shahzad, Sharooq, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB; SLOCOMBE, Brian, Harlow,
GB; WARRACK, Julie, Dorothy, Harlow, GB**

(54) Bezeichnung: **CHINOLINDERIVATE ALS ANTIBAKTERIELLES ARZNEIMITTEL**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Arzneimittel, die neue antibakterielle Zusammensetzungen darstellen, die auf einer neuartigen Verwendung von bekannten Chinolinverbindungen basieren, als auch neue Chinolinverbindungen.

[0002] DE 2315148A, EP 030044, NL7908030, EP0053964, EP0031753, EP0042781 und BE706646 offenbaren Chinolinverbindungen mit kardiovaskulärer, hypnotischer, antikonvulsiver Wirkung und Anti-Malaria-Wirkung.

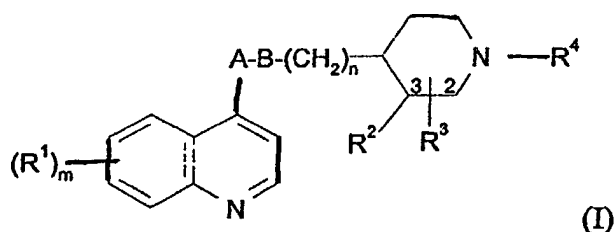
[0003] EP0579263, EP0742207, JP2169569, EP0296560, WO9103243, EP0449186 offenbaren Piperidinverbindungen als Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Sigma-Rezeptor-Antagonisten.

[0004] WO9802438 und WO9703069 offenbaren bestimmte bicyclische heteroaromatische Verbindungen mit Wirkung als Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Kinase und der Zellproliferation.

[0005] GB1496371 und US3362875 offenbaren bestimmte 4-Aminochinolinderivate mit antibakterieller Wirkung.

[0006] Die vorliegenden Erfinder haben entdeckt, dass bestimmte Chinolinverbindungen eine unerwartete antibakterielle Wirkung haben, was zur Entwicklung neuer Rezepturen, die solche Chinoline einschließen, geführt hat.

[0007] Folglich stellt die Erfindung die Verwendung eines Chinolins der Formel (I) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes oder quartären Ammoniumsalzes oder N-Oxides davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugetieren, speziell beim Menschen, zur Verfügung,



wobei:

m 1 oder 2 ist;

R¹ jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe; ein gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkoxy-, Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinorest, gegebenenfalls N-substituiert durch einen oder zwei (C₁₋₆)-Alkyl-, Acyl- oder (C₁₋₆)-Alkylsulfonylrest(e), einen NH₂CO-, Hydroxy-, Thiol-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Heterocyclylthio-, Heterocyclioxy-, Arylthio-, Aryloxy-, Acylthio-, Acyloxy- oder (C₁₋₆)-Alkylsulfonyloxyrest substituierter (C₁₋₆)-Alkoxyrest; ein (C₁₋₆)-Alkoxy-substituierter (C₁₋₆)-Alkylrest; ein Halogenatom; ein (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Nitro-, Azido-, Acyl-, Acyloxy-, Acylthio-, (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-, (C₁₋₆)-Alkylsulfoxid-, Arylsulfonyl-, Arylsulfoxidrest oder ein gegebenenfalls durch einen oder zwei (C₁₋₆)-Alkyl-, Acyl- oder (C₁₋₆)-Alkylsulfonylrest(e) N-substituierter Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinorest ist;

R² entweder ein Wasserstoffatom ist; und

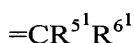
R³ sich in der 2- oder 3-Position befindet, und ein Wasserstoffatom oder ein (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest ist, gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten substituiert, ausgewählt aus:

einem Thiol-, Halogen-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Trifluormethyl-, Azido-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxycarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylcarbonylrest; einem gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxycarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylcarbonyl- oder Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylcarbonylrest substituiert ist, substituierten Hydroxyrest; einem gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxycarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylcarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl- oder Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest substituiert ist, mono- oder disubstituierten Aminorest; einem Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl-, Aminocarbonyl-(C₁₋₆)-alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxycarbonyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylcarbonylrest mono- oder disubstituiert ist; einem Oxo-, (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl-, oder Aminosulfonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest substituiert ist; oder

R³ sich in der 3-Position befindet, und R² und R³ zusammen ein zweiwertiger Rest

R⁵¹ und R⁶¹

sind, wobei



unabhängig voneinander aus H, einem (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, Aryl-(C₁₋₆)-alkyl- und Aryl-(C₂₋₆)-alkenylrest ausgewählt sind, wobei jede Alkyl- oder Alkenyleinheit gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste, ausgewählt aus den vorstehend für Substituenten an R³ genannten, substituiert ist;

R⁴ ein Rest -CH₂-R⁵ ist, wobei R⁵ ausgewählt ist aus:

einem (C₃₋₁₂)-Alkyl-, Hydroxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-, (C₁₋₁₂)-Alkoxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-, (C₁₋₁₂)-Alkanoyloxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-, (C₃₋₆)-Cycloalkyl-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem Hydroxy-, (C₁₋₁₂)-Alkoxy- oder (C₁₋₁₂)-Alkanoyloxy-(C₃₋₆)-cycloalkyl-(C₃₋₆)-alkylrest; einem Cyano-(C₃₋₁₂)-alkyl-, (C₂₋₁₂)-Alkenyl-, (C₂₋₁₂)-Alkynyl-, Tetrahydrofuryl-, Mono- oder Di-(C₁₋₁₂)-alkylamino-(C₃₋₁₂)-alkyl-, Acylamino-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem (C₁₋₁₂)-Alkyl- oder Acylaminocarbonyl-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem Mono- oder Di-(C₁₋₁₂)-alkylamino-(hydroxy)-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-(C₁₋₂)-alkyl-, Phenoxy-(C₁₋₂)-alkyl- oder Phenyl-(hydroxy)-(C₁₋₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Diphenyl-(C₁₋₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-(C₂₋₃)-alkenylrest; einem gegebenenfalls substituierten Benzoyl- oder Benzoylmethylrest; einem gegebenenfalls substituierten Heteroaryl-(C₁₋₂)-alkylrest und einem gegebenenfalls substituierten Heteroaroyl- oder Heteroaroylmethylrest; oder R⁴ eine 3-Benzoylpropyl- oder 3-(4-Fluorbenzoyl)propylgruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

A ein Rest NR¹¹, O, S(O)_x oder CR⁶R⁷ ist und B ein Rest NR¹¹, O, S(O)_x oder CR⁸R⁹ ist, wobei x 0, 1 oder 2 ist, und wobei:

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus: H; einem Thiol-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxycarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylcarbonylrest; einem gegebenenfalls mit entsprechenden Substituenten wie in R³ substituierten Hydroxy-, Amino- oder Aminocarbonylrest; einem (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl- oder (C₁₋₆)-Aminosulfonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist;

oder R⁶ und R⁸ zusammen eine Bindung bedeuten und R⁷ und R⁹ wie vorstehend definiert sind;

oder R⁶ und R⁸ zusammen eine Gruppe -O- bedeuten und R⁷ und R⁹ beide ein Wasserstoffatom sind;

oder R⁶ und R⁷ oder R⁸ und R⁹ zusammen einen Oxorest bedeuten;

und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander H, ein Trifluormethyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, Aminocarbonylrest ist, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkenyloxycarbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylcarbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist, und gegebenenfalls weiter durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist;

mit der Maßgabe, dass A und B nicht beide aus NR¹¹, O und S(O)_x ausgewählt sein können und, falls ein Rest aus A und B eine Gruppe CO ist, der andere nicht CO, O oder S(O)_x ist.

[0008] Die Erfindung stellt außerdem die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes oder quartären Ammoniumsalzes oder N-Oxides davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugetieren zur Verfügung.

[0009] Die Erfindung stellt außerdem ein Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen bei Säugetieren, umfassend eine Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes oder quartären Ammoniumsalzes oder N-Oxides davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, zur Verfügung.

[0010] In einer bevorzugten Ausführungsform, wenn A eine Gruppe CH₂ oder CHOH ist und B eine Gruppe CH₂ ist oder A eine Gruppe CH₂ ist und B eine Gruppe CHOH ist und n 1 ist, sind die Substituenten in 3- und 4-Stellung des Piperidinrings cis-ständig.

[0011] Wenn R¹ ein substituierter Alkoxyrest ist, ist es vorzugsweise ein (C₂₋₆)-Alkoxyrest, der durch einen gegebenenfalls N-substituierten Amino-, Guanidino- oder Amidinorest substituiert ist, stärker bevorzugt durch einen Aminorest, oder um einen ein durch einen Piperidylrest substituierten (C₁₋₆)-Alkoxyrest. Geeignete Beispiele für R¹ als Alkoxyrest schließen eine Methoxy-, n-propyloxy-, i-Butyloxy-, Aminoethyloxy-, Aminopropyloxy-, Aminopentyloxy-, Guanidinopropyloxy-, Piperidin-4-ylmethyloxy- oder 2-Aminocarbonylprop-2-oxygruppe ein. Bevorzugt ist R¹ in 6-Stellung am Chinolinkern. Vorzugsweise ist R¹ ein Methoxy-, Amino-(C₃-C₅)-alkyloxy-, Nitro- oder Fluorrest.

[0012] Bevorzugt ist m 1.

[0013] Vorzugsweise ist R³ ein (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkenyl-, ein gegebenenfalls substituierter 1-Hydroxy-(C₁₋₆)-alkylrest, stärker bevorzugt ein 1,2-Dihydroxy-(C₂₋₆)-alkylrest, wobei der 2-Hydroxyrest gegebenenfalls substituiert ist. Bevorzugte Beispiele für R³ schließen einen Hydroxymethyl-, 1-Hydroxyethyl- oder 1,2-Dihydroxyethylrest ein, wobei der 2-Hydroxyrest gegebenenfalls mit einem Alkylcarbonyl- oder Aminocarbonylrest substituiert ist, wobei der Aminorest gegebenenfalls substituiert ist. Andere geeignete Beispiele für R³ schließen einen 2-Hydroxyethyl-, 2- oder 3-Hydroxypropyl-, Ethyl- oder Vinylrest ein.

- [0014] R^3 ist vorzugsweise in 3-Stellung.
- [0015] Wenn R^2 und R^3 zusammen einen Rest bilden, ist dieser bevorzugt $=CHCH_3$.
- [0016] Vorzugsweise ist A NH, NCH_3 , O, CH_2 , CHOH, $CH(NH_2)$, $C(Me)(OH)$ oder $CH(Me)$.
- [0017] Vorzugsweise ist B CH_2 , CHOH, CO oder S.
- [0018] In einer anderen Ausführungsform und bevorzugt ist A CR^6R^7 und B CR^8R^9 , und R^6 und R^8 bedeuten zusammen eine Gruppe -O-, und R^7 und R^9 sind beide ein Wasserstoffatom.
- [0019] Bevorzugt ist n 0 oder 1.
- [0020] Stärker bevorzugt ist:
wenn A eine Gruppe NH ist, B eine Gruppe CO und n 1 oder 0;
wenn A eine Gruppe O ist, B eine Gruppe CH_2 und n 1 oder 0;
wenn A eine Gruppe CH_2 oder CH_2OH ist, B eine Gruppe CH_2 und n 1 oder 0;
wenn A eine Gruppe NCH_3 , $CH(NH_2)$, $C(Me)(OH)$ oder $CH(Me)$ ist, B eine Gruppe CH_2 und n 1 ist;
wenn A ein Rest CR^6R^7 ist und B ein Rest CR^8R^9 ist und R^6 und R^8 zusammen -O- bedeuten und R^7 und R^9 beide ein Wasserstoffatom sind und n 1 ist.
- [0021] Geeignete Reste R^4 schließen eine n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, n-Dodecyl-, Methoxybutyl-, Phenylethyl-, Phenylpropyl- oder 3-Phenyl-prop-2-enyl, gegebenenfalls am Phenylring substituiert, 3-Benzoylpropyl-, 3-(4-Fluorbenzoyl)propyl- und Phenoxyethylgruppe ein.
- [0022] Bevorzugt ist R^4 ein (C_{5-10}) -Alkyl-, ein unsubstituierter Phenyl- (C_{2-3}) -alkyl- oder ein unsubstituierter Phenyl- (C_{3-4}) -alkenylrest, stärker bevorzugt eine Hexyl-, Heptyl-, 5-Methylhexyl-, 6-Methylheptyl-, 3-Phenyl-prop-2-en-yl- oder 3-Phenylpropylgruppe.
- [0023] Am meisten bevorzugt ist, dass R^5 in den α - und, falls angebracht, β -Stellungen unverzweigt ist.
- [0024] Ein Halogenrest schließt ein Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome ein.
- [0025] Der Begriff „heterocyclisch“, wie hierin verwendet, ist ein aromatischer oder nichtaromatischer, einzelner oder kondensierter Ring, der geeigneterweise bis zu vier Heteroatome in jedem Ring, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält, wobei die Ringe unsubstituiert oder mit bis zu drei Resten, ausgewählt aus Amino-, Halogen-, (C_{1-6}) -Alkyl-, (C_{1-6}) -Alkoxy-, Halogen- (C_{1-6}) -alkyl-, Hydroxy-, Carboxy-, Carboxysalz-, (C_{1-6}) -Alkoxycarbonyl-, (C_{1-6}) -Alkoxycarbonyl- (C_{1-6}) -alkyl-, Aryl- und Oxoresten, substituiert sein können. Jeder heterocyclische Ring hat 4 bis 7, bevorzugt 5 oder 6, Ringatome. Ein kondensiertes heterocyclisches Ringsystem kann carbocyclische Ringe beinhalten und muss nur einen heterocyclischen Ring enthalten. Verbindungen im Rahmen der Erfindung, die einen heterocyclischen Rest enthalten, können in Abhängigkeit von der Beschaffenheit des heterocyclischen Restes in zwei oder mehr tautomeren Formen vorkommen; all diese tautomeren Formen sind im Umfang der Erfindung eingeschlossen.
- [0026] Wo ein Aminorest einen Teil eines einzelnen oder kondensierten, nichtaromatischen, heterocyclischen Rings, wie vorstehend definiert, bildet, sind geeignete optionale Substituenten in solchen substituierten Aminoresten (C_{1-6}) -Alkylreste, die gegebenenfalls durch einen Hydroxy-, (C_{1-6}) -Alkoxy-, Thiol-, (C_{1-6}) -Alkylthio-, Halogen- oder Trifluormethylrest substituiert sind, und Amino-Schutzgruppen wie z. B. Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylreste.
- [0027] Der Begriff „Heteroaryl“ ist ein wie vorstehend definierter aromatischer, heterocyclischer Rest. Beispiele für Heteroarylreste schließen Pyridyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Indolyl-, Thienyl-, Isoimidazolyl-, Thiazolyl-, Furanyl-, Chinolinyl-, Imidazolidinyl- und Benzothienylgruppe ein.
- [0028] Wenn hierin verwendet ist der Begriff „Aryl“ ein Phenyl- oder Naphthylrest, jeweils gegebenenfalls durch bis zu fünf, bevorzugt bis zu drei, Reste substituiert, ausgewählt aus Halogen-, Mercapto-, (C_{1-6}) -Alkyl-, Phenyl-, (C_{1-6}) -Alkoxy-, Hydroxy- (C_{1-6}) -alkyl-, Mercapto- (C_{1-6}) -alkyl-, Halogen- (C_{1-6}) -alkyl-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Carboxy-, (C_{1-6}) -Alkylcarbonyloxy-, (C_{1-6}) -Alkoxycarbonyl-, Formyl- oder (C_{1-6}) -Alkylcarbonylresten.
- [0029] Der Begriff „Acyl“ ist ein (C_{1-6}) -Alkoxycarbonyl-, Formyl- oder (C_{1-6}) -Alkylcarbonylrest.
- [0030] Verbindungen der Formel (I), wobei:
 R^3 ein gegebenenfalls an dem/den Hydroxyrest(en) substituierter Hydroxy- (C_{1-6}) -alkyl- oder 1,2-Dihydroxy- (C_{2-6}) -alkylrest ist, wie beansprucht, die nachstehend als "Verbindungen der Formel (IA)" bezeichnet werden, sind neu und bilden als solche einen Bestandteil der Erfindung.
- [0031] Verbindungen der Formel (I), wobei:
mindestens ein R^1 ein durch einen gegebenenfalls N-substituierten Amino-, Guanidino- oder Amidinorest substituierter (C_{2-6}) -Alkoxyrest oder durch einen Piperidylrest substituierter (C_{1-6}) -Alkoxyrest ist, A eine Gruppe CH_2 , CHOH, $CH(NH_3)$, $C(Me)(OH)$ oder $CH(Me)$ ist und B eine Gruppe CH_2 , CHOH oder CO ist, die nachstehend als "Verbindungen der Formel (IB)" bezeichnet werden, bilden ebenfalls einen Bestandteil der Erfindung.
- [0032] Die Erfindung stellt außerdem ein Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (IA) oder (IB) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes oder quartären Ammoniumsalzes oder N-Oxides davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, zur Verfügung.
- [0033] Einige Verbindungen der Erfindung können aus Lösungsmitteln wie organischen Lösungsmitteln auskristallisiert oder umkristallisiert werden. In solchen Fällen können sich Solvate bilden. Die Erfindung schließt in ihrem Umfang stöchiometrische Solvate, die sowohl Hydrate als auch Verbindungen mit veränderlichem

Wassergehalt beinhalten, die durch Verfahren wie z. B. Gefriertrocknung hergestellt werden, ein.

[0034] Da die Verbindungen der Formel (I) für die Verwendung in Arzneimitteln bestimmt sind, wird es ohne weiteres verständlich sein, dass sie jeweils in weitgehend reiner Form, z. B. mit mindestens 60%iger Reinheit, geeigneter mit mindestens 75%iger Reinheit und bevorzugt mit mindestens 85%iger Reinheit, besonders mit mindestens 98%iger Reinheit (% ist auf der Grundlage Gew./Gew. angegeben), zur Verfügung gestellt werden. Verunreinigte Präparate der Verbindungen können zur Herstellung der in den Arzneimitteln verwendeten reineren Formen verwendet werden; diese weniger reinen Präparate der Verbindungen sollten mindestens 1%, geeigneter mindestens 5% und bevorzugt 10 bis 59% einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon enthalten.

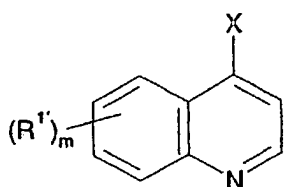
[0035] Pharmazeutisch verträgliche Derivate der vorstehend erwähnten Verbindungen der Formel (I) sind die Form der freien Base oder ihre Säureadditions- oder quartären Ammoniumsalze, z. B. ihre Salze mit Mineralsäuren, z. B. Salz-, Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder organischen Säuren, z. B. Essig-, Fumar- oder Weinsäure. Verbindungen der Formel (I) können auch als N-Oxid hergestellt werden.

[0036] Bestimmte der vorstehend erwähnten Verbindungen der Formel (I) können in Form von optischen Isomeren, z. B. Diastereomeren und Gemischen von Isomeren in sämtlichen Verhältnissen, z. B. racemischen Gemischen, vorliegen. Die Erfindung schließt all diese Formen, besonders die reinen Isomeren Formen, ein. Die Erfindung beinhaltet z. B. eine Verbindung, in welcher ein Rest A-B CH(OH)-CH₂ in beliebiger isomerer Konfiguration ist.

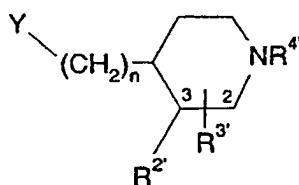
[0037] Verbindungen der Formel (I) können durch die Verfahren, die in den vorstehend erwähnten Patentveröffentlichungen beschrieben und beispielhaft angegeben sind, hergestellt werden.

[0038] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IA), (IB) und Verbindungen der Beispiele oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon zur Verfügung gestellt, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V):



(IV)



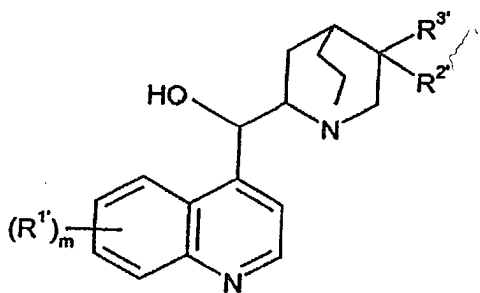
(V)

wobei m, n, R¹, R², R³ und R⁴ wie in Formel (I) definiert sind, und X und Y die folgenden Kombinationen sein können:

- (i) X ist M und Y ist CH₂CO₂R^x
- (ii) X ist CO₂R^y und Y ist CH₂CO₂R^x
- (iii) einer der Reste X und Y ist CH=SPh₂ und der andere ist CHO
- (iv) X ist CH₃ und Y ist CHO
- (v) X ist CH₃ und Y ist CO₂R^x
- (vi) X ist CH₂CO₂R^y und Y ist CO₂R^x
- (vii) X ist CH=PR^z₃ und Y ist CHO
- (viii) X ist CHO und Y ist CH=PR^z₃
- (ix) X ist ein Halogenatom und Y ist CH=CH₂
- (x) einer der Reste X und Y ist COW und der andere ist NHR^{11'}
- (xi) einer der Reste X und Y ist (CH₂)_p und der andere ist (CH₂)_qNHR^{11'}, (CH₂)_qOH, (CH₂)_qSH oder (CH₂)_qS-COR^x, wobei p + q = 1
- (xii) einer der Reste X und Y ist CHO und der andere ist NHR^{11'}
- (xiii) einer der Reste X und Y ist OH und der andere ist -CH=N₂

wobei V und W Abgangsgruppen sind, R^x und R^y (C₁₋₆)-Alkylreste sind und R^z ein Aryl- oder (C₁₋₆)-Alkylrest ist;

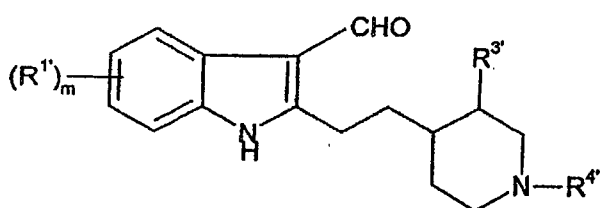
(b) Umlagern einer Verbindung der Formel (II):



(II)

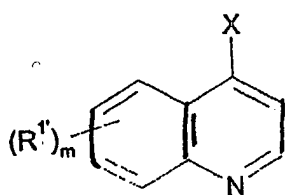
um eine Verbindung der Formel (III) zu ergeben, welche eine Verbindung der Formel (I) ist, wobei sich R^3 in 3-Stellung befindet, n 1 ist, A-B $COCH_2$ oder ein disubstituiertes Epoxid ist und R^2 H ist, und nachfolgend gegebenenfalls Reduzieren zu einer Verbindung der Formel (VII), welche eine Verbindung der Formel (I) ist, wobei n 1 ist, A-B $CHOHCH_2$ oder CH_2CHOH ist und R^2 H ist;

(c) Photooxidieren einer Verbindung der Formel (VI):

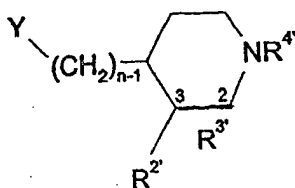


oder

(d) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (Vb):



(IV)



(Vb)

wobei m, n, R¹, R², R³ und R⁴ wie in Formel (I) definiert sind, X CH₂NHR^{11'} ist und Y CHO oder COW ist, oder X CH₂OH ist und Y -CH=N₂ ist;

wobei $R^{11'}$, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 oder dazu umwandelbare Reste sind, und nachfolgend gegebenenfalls oder falls notwendig Umwandeln von $R^{11'}$, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , Umwandeln von A-B in einen anderen Rest A-B, gegenseitiges Umwandeln von R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 und Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon.

[0039] Die Verfahrensvarianten (a) (i), (a) (ii), (b) in bestimmten Ausführungsformen und (c) stellen am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B COCH₃ ist. Beim Produkt der Varianten (b) und (c) ist n = 1.

[0040] Die Verfahrensvarianten (a) (iii) und (b) in anderen Ausführungsformen stellen am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B CH_2CHOH oder CHOHCH_2 ist.

[0041] Die Verfahrensvariante (a) (iv) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B CH_2CHOH ist.

[0042] Die Verfahrensvarianten (a) (v) und (a) (vi) stellen am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B CH_2CO ist.

[0043] Die Verfahrensvarianten (a) (vii), (a) (viii) und (a) (ix) stellen am Anfang Verbindungen her, wobei A-B CH=CH ist.

[0044] Die Verfahrensvariante (a) (x) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B CONHR¹¹ oder NHR¹¹CO ist.

[0045] Die Verfahrensvariante (a) (xi) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei eines von A und B CH_3 ist und das andere NHR^{11} , O oder S ist.

[0046] Die Verfahrensvariante (a) (xii) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B $\text{CH}_2\text{NHR}^{11}$

oder $\text{NHR}^{11}\text{CH}_2$ ist.

[0047] Die Verfahrensvariante (a) (xiii) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A-B OCH_2 oder CH_2O ist.

[0048] Die Verfahrensvariante (d) stellt am Anfang Verbindungen der Formel (I) her, wobei A CH_2 ist und B NHR^{11} oder O ist.

[0049] Bei Verfahrensvariante (a) (i) ist M bevorzugt ein Alkalimetall, stärker bevorzugt Li. Die Reaktion wird in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise THF, Ether oder Benzol, bei -78 bis 25°C durchgeführt. Ein analoger Weg wird von G. Grethe et al., *Helv. Chimica Acta* 1972, 55, 1044 beschrieben.

[0050] Bei Verfahrensvariante (a) (ii) ist das Verfahren zweistufig: erstens Kondensation unter Verwendung einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Alkoxid, Natriumamid, Alkylolithium oder Lithiumdialkylamid, bevorzugt in einem aprotischen Lösungsmittel, z. B. Ether, THF oder Benzol; zweitens Hydrolyse unter Verwendung einer anorganischen Säure, vorzugsweise HCl, in einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel bei 0 – 100°C . Analoge Wege werden in DE330945, EP31753, EP53964 und von H. Sargent, *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 2688–2692 beschrieben.

[0051] Wird bei Verfahrensvariante (a) (iii) eine Base verwendet, so handelt es sich bevorzugt um NaH, KH, ein Alkylolithium, z. B. BuLi, ein Metallalkoxid, z. B. NaOEt, Natriumamid oder Lithiumdialkylamid, z. B. Lithiumdiisopropylamid. Ein analoges Verfahren wird in US 3989691 und von Taylor et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, 94, 6218 beschrieben.

[0052] Bei Verfahrensvariante (a) (iv) wird die Reaktion in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer metallorganischen, oder Metallhydrid, z. B. NaH, Lithiumdiisopropylamid oder NaOEt, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, bevorzugt THF, Ether oder Benzol, bei -78 bis 25°C durchgeführt (analoges Verfahren bei Gutswiller et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1978, 100, 576).

[0053] Bei Verfahrensvariante (a) (v) wird die Reaktion in Gegenwart einer Base, vorzugsweise metallorganischen, oder Metallhydrid, z. B. NaH, Lithiumdiisopropylamid oder NaOEt, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, bevorzugt THF, Ether oder Benzol, bei -78 bis 25°C durchgeführt. Ein analoges Verfahren wird in US 3772302 beschrieben.

[0054] Bei Verfahrensvariante (a) (vi) wird eine ähnliche Claisen-Verfahrensweise wie die für (a) (ii) beschriebene verwendet, analog zu der von Soszko et al., *Pr. Kom. Mat. Przyn. Poznan. Tow. Przyn. Nauk.* 1962, 10, 15 beschriebenen.

[0055] Wird bei den Verfahrensvarianten (a) (vii) und (viii) eine Base verwendet, so handelt es sich bevorzugt um NaH, KH, ein Alkylolithium, z. B. BuLi, ein Metallalkoxid, z. B. NaOEt, Natriumamid oder Lithiumdialkylamid, z. B. Lithiumdiisopropylamid. Ein analoges Verfahren wird sowohl in US 3989691 und von M. Gates et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 205 als auch von Taylor et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, 94, 6218 beschrieben.

[0056] Bei Verfahrensvariante (a) (ix) wird die Reaktion unter Verwendung der Palladium-Katalyse durchgeführt. Der Palladium-Katalysator ist vorzugsweise Palladiumacetat in Gegenwart von Trialkyl- oder Triarylphosphin und eines Trialkylamins, z. B. Triphenylphosphin und Tributylamin. Ein analoges Verfahren wird von S. Adam et al., *Tetrahedron* 1994, 50, 3327 beschrieben.

[0057] Bei Verfahrensvariante (a) (x) oder (d), wobei Y COW ist, ist die Reaktion eine Standardreaktion zur Amidbildung:

1. Aktivierung einer Carbonsäure (z. B. zu einem Säurechlorid, gemischten Anhydrid, Aktivester, O-Acyloxyharnstoff oder anderen Arten) und Behandlung mit einem Amin (M. A. Ogliaruso, J. F. Wolfe, *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. S. Patai) Suppl. B: *The Chemistry of Acid Derivatives*, Pt. 1, 442–448 (John Wiley and Sons, 1979); A. L. J. Beckwith, *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. S. Patai) Suppl. B: *The Chemistry of Amides* (Ed. J. Zabricky), 73 ff. (John Wiley and Sons, 1970). Säure und Amid werden vorzugsweise in Gegenwart eines Aktivators wie z. B. 1-(Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) umgesetzt.

2. Aminolyse von Estern (K. Suzuki, T. Nagasawa, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed. L. A. Paquette), 5188 (John Wiley and Sons, 1995) und dort zitierte Literaturangaben).

3. Die spezifischen Verfahren der:

- a. Umwandlung einer Säure in eine Aminkomponente in situ durch ein modifiziertes Curtius-Reaktionsverfahren (T. Shioiri, M. Murata, Y. Hamada, *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2698)

- b. Umwandlung der Säurekomponente in das Säurechlorid in situ unter neutralen Bedingungen (G. B. Villeneuve, T. H. Chan, *Tet. Lett.* 1997, 38, 6489).

[0058] Bei Verfahrensvariante (d) liefert ein abschließender Reduktionsschritt das benötigte Amin.

[0059] Bei Verfahrensvariante (a) (xi), wobei einer der Reste X und Y NHR^{11} enthält, ist die Abgangsgruppe V ein Halogenatom, und die Reaktion ist eine Standardreaktion der Aminbildung wie die direkte Alkylierung (beschrieben von J. R. Malpass, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 (Ed. I. O. Sutherland), 4 ff.) oder aromatische nukleophile Substitutionsreaktionen (s. zitierte Literaturangaben in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 6, 946–947 (reaction index); D. M. Smith, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, 20 ff (Ed. P.

G. Sammes)). Das ist den in GB 1177849 beschriebenen Verfahren analog.

[0060] Bei Verfahrensvariante (a) (xi), wobei einer der Reste X und Y OH oder SH enthält, wird dieses vorzugsweise in einen Rest OM oder SM, wobei M ein Alkalimetall ist, durch das Behandeln eines Alkohols, Thiols oder Thioacetats mit einer Base umgewandelt. Die Base ist vorzugsweise anorganisch wie z. B. NaH, Lithiumdiisopropylamid oder Natrium, oder, für SH, ein Metallalkoxid wie z. B. Natriummethoxid. Der Rest X/Y, der das Thioacetat SCOR^x enthält, wird durch Behandeln eines Alkohols oder Alkylhalogenids mit Thioessigsäure oder einem Salz davon unter Mitsunobu-Bedingungen hergestellt. Die Abgangsgruppe V ist ein Halogenatom. Die Reaktion kann durchgeführt werden wie von Chapman et al., J. Chem. Soc. 1956, 1563; Gilligan et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4344; Aloup et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 24; Gilman et al., J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71, 3667 und Clinton et al., J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 491; Barluenga et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 5190 beschrieben. In einer anderen Ausführungsform, wobei X OH ist und Y CH₂V ist, ist V eine unter Mitsunobu-Bedingungen aktivierte Hydroxygruppe (Fletscher et al., J. Chem. Soc. 1995, 623).

[0061] Bei den Verfahrensvarianten (a) (xii) und (d), wobei Y CHO ist, ist die Reaktion eine standardmäßige reduzierende Alkylierung unter Verwendung von z. B. Natriumtriacetoxyborhydrid (G. W. Gribble, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed. L. A. Paquette), 4649 (John Wiley and Sons, 1995).

[0062] Bei den Verfahrensvarianten (a) (xiii) oder (d), wobei X CH₂OH und Y -CH=N₂ ist, ist die Reaktion wie von Hertzog et al., recl. Trav. Chi. Pays-Bas. 1950, 69, 700 beschrieben.

[0063] Bei Verfahrensvariante (b) kann die Umlagerung durch Behandlung mit einer Säure, bevorzugt einer organischen Säure wie Essigsäure, bei einer Reaktionstemperatur von 80–120°C erzielt werden. In einer anderen Ausführungsform gemäß dem Verfahren von P. Singh et al., Indian. J. Chem. 25B, 1986, 1034–1037 wird die Verbindung der Formel (II) durch Behandlung mit einem Alkylierungsmittel quartärnisiert und mit einer Base versetzt, um in Abhängigkeit von der Stereochemie der Gruppe OH und der Beschaffenheit des quartären Salzes und der Base (s. EP0035821) entweder das Keton oder Epoxid der Formel (III) zu erhalten. Die Verwendung von beispielsweise NaOH in Benzol/Toluol oder von KOH in tert-Butanol ergibt das Epoxid. Epoxide können zum Alkohol der Formel (VII) durch Reduktion mit geeigneten Reduktionsmitteln wie Lithiumaluminiumhydrid oder Hydrierung über Palladium auf Kohle (s. EP0035821) geöffnet werden. Die Anwendung der Hydrierung führt zur gleichzeitigen Reduktion jedes Alkylrestes R³ zu einem Alkylrest.

[0064] Bei Verfahrensvariante (c) wird die Reaktion bevorzugt in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, unter Bestrahlungsbedingungen durchgeführt, von denen bekannt ist, dass sie Singulett-Sauerstoff erzeugen, wie von M. Ihara et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1277 beschrieben.

[0065] Die Reduktion von A oder B, als CO, zu CHOH kann leicht unter Verwendung von den Fachleuten gut bekannten Reduktionsmitteln, z. B. Natriumborhydrid in wasserhaltigem Ethanol oder Lithiumaluminiumhydrid in etherischer Lösung, ausgeführt werden. Das ist den in EP 53964, US 384556 und von J. Gutzwiller et al., J. Amer. Chem. Soc. 1978, 100, 576 beschriebenen Verfahren analog.

[0066] Die Carbonylgruppe A oder B kann durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel wie z. B. Hydrazin in Ethylenglycol bei 130–160°C in Gegenwart von Kaliumhydroxid zu CH₂ reduziert werden.

[0067] Die Reaktion einer Carbonylgruppe A oder B mit einem metallorganischen Reagens ergibt einen Rest, wobei R⁶ oder R⁸ OH ist und R⁷ oder R⁹ ein Alkylrest ist.

[0068] Eine Hydroxygruppe A oder B kann durch den Fachleuten gut bekannte Oxidationsmittel, z. B. Mangandioxid, Pyridiniumchlorchromat oder Pyridiniumdichromat zu einer Carbonylgruppe oxidiert werden.

[0069] Eine COCH₂-Gruppe A-B kann durch Versetzen des Ketons oder eines Derivates mit einem Halogenierungsmittel in eine Gruppe COCH-Halogen umgewandelt, zur Gruppe CHOHCHCl reduziert und dann in das Epoxid, welches zu CH₂CHOH wiederum reduziert werden kann, umgewandelt werden.

[0070] Verfahren zur Umwandlung von CH=CH in CH₂CH₂ durch Reduktion, z. B. unter Anwendung der Hydrierung über Palladium auf Kohle als Katalysator, sind den Fachleuten gut bekannt. Verfahren zur Umwandlung von CH=CH, um die Gruppe A-B als CHOHCH₂ oder CH₂CHOH zu erhalten, sind den Fachleuten gut bekannt, z. B. durch Epoxidierung und nachfolgende Reduktion durch Metallhydride, Hydratation, Hydroborierung oder Oxymercuration.

[0071] Eine Hydroxyalkylgruppe A-B, CH₂CHOH oder CHOHCH₂, kann durch Behandlung mit einem Säureanhydrid wie z. B. Essigsäureanhydrid dehydratisiert werden, um die Gruppe CH=CH zu erhalten.

[0072] Ein Amidrest CONHR¹¹ oder NHR¹¹CO kann unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid zum Amin reduziert werden.

[0073] Eine Ketogruppe kann über das Oxim durch eine Beckmann-Umlagerung in eine Amidgruppe CONH umgewandelt werden (M. A. Ogliaruso; J. F. Wolfe, *ibid.*, 450–451; A. L. J. Beckwith, *ibid.*, 131 ff.)

[0074] Eine Hydroxygruppe A oder B kann durch Aktivieren und Ersetzen z. B. unter Mitsunobu-Bedingungen unter Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure oder durch Behandlung mit Diphenylphosphorylazid und einer Base in eine Azidogruppe umgewandelt werden, und die Azidogruppe kann wiederum durch Hydrierung zu einer Aminogruppe reduziert werden.

[0075] Ein Schwefelrest A oder B kann durch Oxidation mit Persäuren oder mit vielen, den Fachleuten bekannten, Oxidationsmitteln in einen Sulfoxidrest S(O)_x umgewandelt werden (s. Advanced Organic Chemistry

(Ed. J. March), 1089 (John Wiley and Sons, 1985) und dort zitierte Literaturangaben).

[0076] R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind bevorzugt R^1 , R^2 , R^3 und R^4 . R^1 ist vorzugsweise eine Methoxygruppe. R^2 ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom. R^3 ist vorzugsweise eine Vinylgruppe. R^4 ist vorzugsweise H.

[0077] Umwandlungen von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 und gegenseitige Umwandlungen von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind herkömmlich. In Verbindungen, die eine gegebenenfalls substituierte Hydroxygruppe enthalten, schließen geeignete herkömmliche Hydroxy-Schutzgruppen, welche ohne Spaltung des restlichen Moleküls abgespalten werden können, Acyl- und Alkylsilylreste ein.

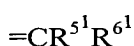
[0078] R^1 als Methoxygruppe, ist z. B. in R^1 als Hydroxygruppe, durch Behandlung mit Lithium und Diphenylphosphin (allgemeines Verfahren, beschrieben von Ireland et al., J. Amer. Chem. Soc. 1973, 7829) oder HBr umwandelbar. Die Alkylierung der Hydroxygruppe mit einem geeigneten Alkylderivat, das eine Abgangsgruppe, wie z. B. Halogenidgruppe, und eine geschützte Amino-, Piperidyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe oder eine dazu umwandelbare Gruppe aufweist, ergibt, nach Umwandlung/Entfernung der Schutzgruppe R^1 als (C_{1-6})-Alkoxyrest, der durch einen gegebenenfalls N-substituierten Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinorest substituiert ist.

[0079] R^3 als Alkenylrest, ist durch Hydroborierung unter Verwendung eines geeigneten Reagens wie z. B. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Epoxidierung und Reduktion oder Oxymercurierung in einen Hydroxyalkylrest umwandelbar.

[0080] R^3 als 1,2-Dihydroxygruppe, kann aus R^3 als Alkenylrest, unter Verwendung von Osmiumtetroxid oder anderen, den Fachleuten gut bekannten Reagenzien (s. Advanced Organic Chemistry (Ed. J. March), 732–737 (John Wiley and Sons, 1985) und dort zitierte Literaturangaben) oder durch Epoxidierung mit anschließender Hydrolyse (s. Advanced Organic Chemistry (Ed. J. March), 332–333 (John Wiley and Sons, 1985) und dort zitierte Literaturangaben) hergestellt werden.

[0081] R^3 als Vinylrest, kann durch Standardhomologisierung, z. B. durch Umwandlung zu einer Hydroxyethylgruppe, in der Kette verlängert werden, gefolgt durch Oxidation zum Aldehyd, welches dann einer Wittig-Reaktion unterzogen wird.

[0082] Verbindungen der Formel (I), wobei R^2 und R^3 ein zweiwertiger Rest



sind, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel (I), wobei R^3 ein Alken-1-ylrest ist, mit einer starken Base in einem aprotischen Lösungsmittel hergestellt werden. Geeignete Basen schließen $Ph_2PLi/PhLi$ (wie beschrieben von Ireland et al., J. Amer. Chem. Soc. 1973, 7829), tert-BuLi ein, und geeignete Lösungsmittel schließen THF und Ether ein.

[0083] Substituenten am Rest R^3 als Alkyl- oder Alkenylrest können durch herkömmliche Verfahren ineinander umgewandelt werden, z. B. kann die Hydroxygruppe durch Veresterung, Acylierung oder Veretherung derivatisiert werden. Hydroxygruppen können durch Umwandlung in eine Abgangsgruppe und Substitution durch die erforderliche Gruppe, Hydrolyse oder Oxidation, wenn angebracht, oder Reaktion mit einer aktivierten Säure, einem Isocyanat oder Alkoxyisocyanat in einen Halogen-, Thiol-, Alkylthio-, Azido-, Alkylcarbonyl, Amino-, Aminocarbonyl-, Oxo-, Alkylsulfonyl-, Alkenylsulfonyl- oder Aminosulfonylrest umgewandelt werden. Primäre und sekundäre Hydroxygruppen können zu einem Aldehyd bzw. Keton oxidiert werden und mit einem geeigneten Mittel wie einem metallorganischen Reagens alkyliert werden, wobei ein sekundärer oder, wenn angebracht, tertiärer Alkohol erhalten wird.

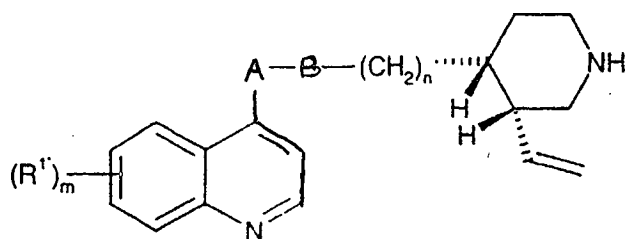
[0084] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon zur Verfügung, welches die Umwandlung einer Verbindung der Formel (I), in welcher R^3 ein Alkenylrest ist, in eine Verbindung der Formel (IA) und die Bildung eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon umfasst.

[0085] NH wird zu NR^4 auf herkömmliche Weise wie z. B. durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, Acylierung/Reduktion oder reduzierende Alkylierung mit einem Aldehyd umgewandelt.

[0086] Es ist verständlich, dass unter gewissen Umständen Umwandlungen gegenseitig stören können, beispielsweise werden die Hydroxygruppen A oder B und die NH-Gruppe des Piperidins während der Umwandlung von R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 einen Schutz, z. B. eine Carboxy- oder Silylestergruppe für die Hydroxygruppe und ein Acylderivat für das Stickstoffatom des Piperidins, benötigen.

[0087] Beispiele, die einen in trans-3,4-Stellung substituierten Piperidinring enthalten, können aus dem an der trans-3-Vinyl-4-Position substituierten Piperidin, hergestellt aus dem entsprechenden 3-Vinyl-4-cis-Isomer, nach dem Verfahren von G. Engler et al., Helv. Chim. Acta 1985, 68, 789–800, außerdem beschrieben in Patentanmeldung EP 0031753 (Pharmaindustrie), hergestellt werden.

[0088] Das Verfahren beinhaltet das Erwärmen eines 3-Vinyl-4-alkyl-piperidinderivates der Formel (VIII):



(VIII)

(hergestellt als ein Zwischenprodukt im Verfahren der Erfindung) in verdünnter Säure, vorzugsweise Salzsäure, bei einem pH-Wert von 3,5 mit 0,3–1,0 Moläquivalenten Formaldehyd. Das Hauptprodukt der Reaktion ist das trans-Isomer, welches von der geringen Menge des vorhandenen cis-Isomers durch herkömmliche Kieselgel-Chromatographie abgetrennt werden kann. Es ist günstig, das Gemisch aus cis- und trans-Piperidin ($R^4 = H$) vor der Kieselgelchromatographie durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid (vorzugsweise einem Iodid) in DMF in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat in die tertiären Amine der Formel (I) umzuwandeln.

[0089] Verbindungen der Formel (II) schließen Chinin und Derivate davon ein.

[0090] Verbindungen der Formel (IV), (V) und (Vb) sind bekannte Verbindungen oder werden analog hergestellt, siehe z. B. die vorstehend für Reaktionsvariante (a) zitierten Literaturangaben.

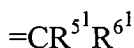
[0091] Für Verbindungen der Formel (V), wobei $Y \text{ NHR}^{11}$ ist, können geeignete Amine aus der/dem entsprechenden Säure oder Alkohol hergestellt werden (Y ist CO_2H oder CH_2OH). In einem ersten Beispiel kann ein N-geschütztes Piperidin, das einen säuretragenden Substituenten enthält, einer Curtius-Umlagerung unterzogen werden, und das Isocyanat als Zwischenprodukt kann durch Reaktion mit einem Alkohol in ein Carbamat umgewandelt werden. Die Umwandlung in das Amin kann durch den Fachleuten gut bekannte Standardverfahren, die zur Abspaltung von Amin-Schutzgruppen verwendet werden, ausgeführt werden. Die tert-Butoxycarbonyl-geschützte 3-Vinyl-4-piperidinessigsäure kann beispielsweise einer Curtius-Umlagerung z. B. unter Behandlung mit Diphenylphosphorylazid und Erwärmen unterzogen werden, und das Isocyanat als Zwischenprodukt reagiert in Gegenwart von 2-Trimethylsilylethanol unter Bildung von Trimethylsilylethylcarbamate (T. L. Capson & C. D. Poulter, Tetrahedron Letters 1984, 25, 3515). Dieses durchläuft bei Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid eine Abspaltung, wobei 4-Piperidinmethylamin erhalten wird. In einer anderen Ausführungsform kann ein Säurerest $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ durch Reaktion mit einem Aktivierungsmittel wie z. B. Isobutylchlorformiat in $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^{11}$ und nachfolgend in ein Amin $R^{11}\text{NH}_2$ umgewandelt werden und das so erhaltene Amid mit einem Reduktionsmittel wie z. B. LiAlH_4 reduziert werden.

[0092] In einem zweiten Beispiel wird ein N-geschütztes Piperidin, das einen alkoholtragenden Substituenten enthält, einer Mitsunobu-Reaktion (wie z. B. von Mitsunobu, Synthesis 1981, 1 untersucht) z. B. mit Succinimid in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin unter Bildung von Phthalimidoethylpiperidin unterzogen. Die Abspaltung der Phthaloylgruppe z. B. durch Behandlung mit Methylhydrazin ergibt das Amin der Formel (V).

[0093] Verbindungen der Formel (VI) sind bekannte Verbindungen oder können analog hergestellt werden, siehe z. B. Ihara et al., JCS Perkin 1988, 1, 1277–1281.

[0094] Umwandlungen von R^1 , R^2 und R^3 können mit den Zwischenprodukten der Formeln (II), (III), (IV), (V), (Vb) und (VI) vor deren Umsetzung zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) auf demselben Weg, wie vorstehend für die Umwandlungen nach deren Umsetzung beschrieben, durchgeführt werden.

[0095] Eine Verbindung der Formel (II), wobei ein Alken-1-ylrest ist, kann z. B. mit Säuren wie HBr durch Verfahren, die dem von Diaz-Araujo et al., J. Natural Products 1990, 53, 112 beschriebenen analog sind, zu einer Verbindung, wobei R^2 und R^3 zusammen ein zweiwertiger Rest



sind, isomerisiert und dann mit nachfolgender Umwandlung in Verbindungen der Formel (III), wie von Renfrew und Butler, J. Amer. Chem. Soc. 1940, 62, 3304 beschrieben, behandelt werden.

[0096] Diaz-Araujo et al., J. Natural Products 1990, 53, 112 beschreiben die Herstellung von Verbindungen, wobei R^3 in Verbindungen der Formel (II) eine 1,2-Dihydroxyethylgruppe ist, aus R^3 , das eine Vinylgruppe ist, unter Verwendung von Osmiumtetroxid.

[0097] Wo eine trans-substituierte Verbindung der Formel (I) benötigt wird, kann eine trans-substituierte Piperidineinheit der Formel (V) aus dem entsprechenden cis-Isomer der Formel (V) mit einer Vinylgruppe als Rest R^3 in 3-Stellung durch Erwärmen in Formaldehyd mit einem Substituenten, der nachfolgend in den benötigten Rest $(\text{CH}_2)_nY$, z. B. CH_2CO_2R (wobei R ein Alkylrest, z. B. eine Methyl- oder Ethylgruppe ist), umgewandelt werden kann, hergestellt werden.

[0098] Die Arzneimittel der Erfindung schließen diejenigen in einer der oralen, topischen oder parenteralen Anwendung angepassten Form ein und können für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugetieren, einschließlich dem Menschen, verwendet werden.

[0099] Die antibiotischen erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung auf jedem günstigen Weg zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, in Analogie zu anderen Antibiotika, formuliert werden.

[0100] Die Zusammensetzung kann zur Verabreichung auf jedem Weg, z. B. oral, topisch oder parenteral, formuliert werden. Die Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Granuli, Pastillen, Cremes oder flüssigen Zubereitungen, wie z. B. orale oder sterile parenterale Lösungen oder Suspensionen, haben.

[0101] Die topischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können z. B. als Salben, Cremes oder Lotionen, Augensalben und Augen- oder Ohrtropfen, imprägnierte Verbände und Aerolsole dargereicht werden und können geeignete herkömmliche Zusatzstoffe wie Konservierungsstoffe, Lösungsmittel zur Unterstützung der Penetration des Arzneimittels und Erweichungsmittel in Salben und Cremes enthalten.

[0102] Die Zubereitungen können außerdem kompatible herkömmliche Träger wie Creme- oder Salbengrundlagen und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen enthalten. Solche Träger können von etwa 1% bis zu etwa 98% der Zubereitung vorhanden sein. Üblicher werden sie bis zu 80% der Zubereitung bilden.

[0103] Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können in Einheitsdosis-Darreichungsform vorliegen und können herkömmliche Exzipienten wie Bindemittel, z. B. Sirup, Gummi arabikum, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Tablettengleitmittel, z. B. Magnesiumstearat, Talk, Polyethylenglycol oder Kieselsäure; Sprengmittel, z. B. Kartoffelstärke; oder verträgliche Netzmittel wie z. B. Natriumlaurylsulfat enthalten. Die Tabletten können nach Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannt sind, überzogen werden. Orale flüssige Zubereitungen können z. B. in Form wässriger oder öligter Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere vorliegen oder als Trockengut zur Rekonstitution in Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargereicht werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Zusatzstoffe wie Suspensionsmittel, z. B. Sorbit, Methylcellulose, Glycosesirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder gehärtete Speisefette, Emulgatoren, z. B. Lecithin, Sorbitanmonooleat, oder Gummi arabikum; nichtwässrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), z. B. Mandelöl, Ölester wie z. B. Glycerol, Propylenglycol, oder Ethanol; Konservierungsstoffe, z. B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und, wenn gewünscht, herkömmliche Aroma- oder Farbstoffe enthalten.

[0104] Zäpfchen werden herkömmliche Zäpfchengrundlagen, z. B. Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0105] Für die parenterale Verabreichung werden flüssige Einheitsdosierungsformen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels, bevorzugt Wasser, hergestellt. Die Verbindung kann in Abhängigkeit vom Vehikel und der verwendeten Konzentration im Vehikel entweder suspendiert oder gelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung zur Injektion in Wasser gelöst und vor dem Einfüllen in eine) geeignetes) Fläschchen oder Ampulle und Verschließen filtersterilisiert werden.

[0106] Es ist günstig, wenn Mittel wie ein Lokalanästhetikum, Konservierungsstoffe und Puffersubstanzen im Vehikel gelöst sind. Zur Verbesserung der Stabilität kann die Zusammensetzung nach dem Einfüllen in das Fläschchen tiefgekühlt und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Das trockene, gefriergetrocknete Pulver wird dann in dem Fläschchen verschlossen, und ein begleitendes Fläschchen mit Wasser für die Injektion kann zum Lösen zur ursprünglichen Konzentration der Flüssigkeit vor der Verwendung zur Verfügung gestellt werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf dieselbe Art hergestellt, abgesehen davon, dass die Verbindung im Bindemittel suspendiert statt gelöst ist und die Sterilisierung nicht durch Filtration vollzogen wird. Die Verbindung kann sterilisiert werden, indem sie vor dem Suspendieren im sterilen Bindemittel Ethylenoxid ausgesetzt wird. Es ist vorteilhaft, wenn ein oberflächenaktives Mittel oder Netzmittel in der Zusammensetzung enthalten ist, um die gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0107] Die Zusammensetzungen können von 0,1 Gew.-%, bevorzugt 10–60 Gew.-% des Wirkstoffes, abhängig von der Verabreichungsmethode, enthalten. Soweit die Zusammensetzungen Dosierungseinheiten umfassen, wird jede Einheit bevorzugt 50–500 mg des Wirkstoffes enthalten. Die für die Behandlung des erwachsenen Menschen angewandte Dosierung wird sich bevorzugt zwischen 100 und 3000 mg pro Tag, z. B. 1500 mg pro Tag, in Abhängigkeit vom Weg und der Häufigkeit der Verabreichung, bewegen. Solch eine Dosierung entspricht 1,5 bis 50 mg/kg pro Tag. Geeigneterweise liegt die Dosierung zwischen 5 und 20 mg/kg pro Tag.

[0108] Es sind keine toxikologischen Wirkungen angezeigt, wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein in vivo hydrolysierbarer Ester davon in dem vorstehend erwähnten Dosierungsbereich verabreicht werden.

[0109] Die Verbindung der Formel (I) kann in den Zusammensetzungen der Erfindung der einzige therapeutische Wirkstoff sein oder eine Kombination mit anderen Antibiotika oder mit einem β -Lactamase-Inhibitor kann angewandt werden.

[0110] Verbindungen der Formel (I) sind gegen einen großen Bereich von Organismen, einschließlich sowohl gram-negativer als auch gram-positiver Organismen, wirksam.

[0111] Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung bestimmter Verbindungen der Formel (I) und die Wirksamkeit bestimmter Verbindungen der Formel (I) gegen verschiedene bakterielle Organismen.

[0112] Verbindungen der Formel (IA), (IB) und Verbindungen der Beispiele bilden außerdem einen Bestandteil der Erfindung.

Beispiel 1. [3R,4R]-3-Ethyl-1-hexyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0113] Hydrochinidin-Hydrochlorid (20 g) wurde in Eisessig (18 ml) gelöst, und Wasser (150 ml) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt und gerührt. Das Gemisch wurde in Eis (50 g) gegossen, und Natriumhydroxid wurde zugegeben, bis die Lösung den pH-Wert 12 erreicht hatte. Das Gemisch wurde mit Toluol (3 × 50 ml) extrahiert, dann wurde die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Aceton/Diethylamin (10 : 8 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (9,56 g)

δ_{H} (CDCl_3) 8,82 (d), 8,80 (d), 7,80 (d), 7,50 (d), 7,38 (dd), 3,90 (s), 3,05–2,85 (m), 2,50–2,65 (m), 1,62–1,80 (m), 1,20–1,55 (m), 0,89 (t);

El-Massenspektrum: M^+ , 326; $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 326

(b) Titelverbindung

[0114] Das Produkt aus Beispiel 1a (2 g) wurde in Toluol (7 ml) gelöst, und Kaliumcarbonat (1,68 g) und 1-Bromhexan (1,03 ml) wurden unter Stickstoff hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 7 h gerührt und unter Rückfluss erhitzt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit Toluol (2 × 75 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Aceton/Diethylamin (20 : 4 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (1,9 g).

δ_{H} (CDCl_3) 8,84 (d), 8,03 (d), 7,80 (d), 7,60 (d), 7,40 (dd), 3,92 (s), 3,02 (ABq), 2,55 (m), 2,40–2,10 (m), 1,80–1,40 (m), 1,30 (m), 0,90 (2t);

El-Massenspektrum: M^+ , 410. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 410.

Beispiel 2. [3R,4R]-3-Ethyl-1-hexyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0115] Das Produkt aus Beispiel 1b (4,1 g) wurde in Isopropanol (20 ml) gelöst, auf -10°C gekühlt, und eine Suspension von Natriumborhydrid (443 mg) in Isopropan-1-ol (45 ml) wurde so hinzugefügt, dass die Temperatur -5°C nicht überschritt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei -10°C gerührt, dann wurde Wasser (50 ml) hinzugegeben und das Gemisch mit Chloroform (3 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Schluss eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (3,6 g).

δ_{H} ($d_6\text{DMSO}$) 8,73 (d), 7,96 (d), 7,57 (d), 7,38 (m), 5,30 (m), 3,91 (s), 2–1,4 (br m), 1,4–1,2 (m), 1–0,7 (m).

[0116] Die einzelnen Diastereomere wurden durch präparative HPLC unter Verwendung einer Chiralpak-AD-Säule getrennt.

Beispiel 3. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0117] Das Produkt aus Beispiel 1a (6,53 g) wurde unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 1b mit 1-Bromheptan (4,3 g) alkyliert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Aceton/Diethylamin (20 : 4 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (6,12 g).

δ (CD_3OD) 6,80 (d), 7,97 (d), 7,65 (dd), 7,45 (dd), 4,92 (s), 3,94 (s), 3,31 (m), ca. 3,11 (br m), 2,5–2,1 (br m), 1,8–1,4 (br m), 1,3–1,2 (m), 1,0–0,8 (m).

Beispiel 4. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0118] Das Produkt aus Beispiel 3 (6,1 g) wurde nach dem Verfahren des Beispiels 2 reduziert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (5,25 g).

δ_{H} (d_6 DMSO) 8,70 (d), 7,95 (d), 7,58 (m), 7,38 (m), 5,30 (m), 3,88 (s), 3,81 (s), 3,40–2,6 (br m), 1,9–1,4 (br m), 1,23 (m), 0,9–0,7 (m).

[0119] Die einzelnen Diastereomere wurden durch präparative HPLC unter Verwendung einer Chiralpak-AD-Säule getrennt.

Beispiel 5. [3R,4R]-3-Ethyl-1-octyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0120] Das Produkt aus Beispiel 1a (2 g) wurde mit 1-Bromoctan (1,26 ml) unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 1b alkyliert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (2,15 g).

δ (CDCl_3) 8,86 (d), 8,05 (d), 7,83 (d), 7,60 (d), 7,41 (dd), 3,94 (s), 3,02 (ABq), 2,60 (m), 2,36–2,00 (m), 1,80–1,20 (m), 0,91 (t), 0,89 (t);

El-Massenspektrum: M^+ , 438; $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 438.

Beispiel 6. [3R,4R]-3-Ethyl-1-octyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0121] Das Produkt aus Beispiel 5 (1,15 g) wurde nach dem Verfahren des Beispiels 2 reduziert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (0,8 g).

δ_{H} 50/50-Gemisch aus zwei Isomeren (CDCl_3) 8,54 (d), 7,92 (d), 7,44 (2d), 7,29 (dd), 7,14, 7,19 (2d), 5,24 (m), 4,6 (m), 3,88 (s), 2,43 (m), 2,3–1,6 (m), 1,6–1,1 (m), 0,90–0,75 (m);

El-Massenspektrum: M^+ , 440; $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 440.

Beispiel 7. [3R,4R]-3-Ethyl-1-decyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0122] Das Produkt aus Beispiel 1a (2 g) wurde mit 1-Bromdecan (1,51 ml) unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 1b alkyliert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (1,61 g).

δ_{H} (CDCl_3) 8,86 (d), 8,05 (d), 7,82 (d), 7,59 (d), 7,41 (dd), 3,96 (s), 3,05 (ABq), 2,57 (m), 2,36–2,00 (m), 1,80–1,15 (m), 0,93 (t), 0,89 (t);

El-Massenspektrum: M^+ , 466; $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 466.

Beispiel B. [3R,4R]-3-Ethyl-1-decyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0123] Das Produkt aus Beispiel 7 (1,1 g) wurde unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 2 reduziert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20,5 : 5) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (1,13 g).

δ_{H} (CDCl_3) 50/50-Gemisch aus zwei Isomeren 8,65 (d), 8,00 (d), 7,50, 7,48 (2d), 7,34 (dd), 7,24, 7,20 (2d), 5,30 (m), 3,91 (s), 3,55 (m), 2,60–1,70 (m), 1,70–1,10 (m), 0,92–0,78 (m);

El-Massenspektrum: M^+ , 468; $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 468.

Beispiel 9. [3R,4R]-3-Ethyl-1-dodecyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0124] Das Produkt aus Beispiel 1a (2 g) wurde mit 1-Bromdodecan (1,51 ml) unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 1b alkyliert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (20 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (1,42 g).

δ_{H} (CDCl_3) 8,86 (d), 8,04 (d), 7,82 (d), 7,59 (d), 7,41 (dd), 3,95 (s), 3,02 (ABq), 2,58 (m), 2,35–2,00 (m), 1,80–1,20 (m), 0,91 (t), 0,89 (t);

El-Massenspektrum: M^+ , 494; $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 494.

Beispiel 10. [3R,4R]-3-Ethyl-1-dodecyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0125] Das Produkt aus Beispiel 9 (1,17 g) wurde unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 2 reduziert, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit Chloroform/Diethylamin (24 : 1) chromatografiert und ergab die Titelverbindung (1,13 g).

δ_{H} (CDCl_3) 50/50-Gemisch aus zwei Isomeren 8,62 (d), 8,00 (d), 7,50, 7,45 (2d), 7,32 (dd), 7,23, 7,21 (2d), 5,30 (m), 3,91 (s), 3,67 (m), 2,50 (m), 2,35–1,70 (m), 1,70–1,10 (m), 0,95–0,80 (m);

El-Massenspektrum: M^+ , 496; $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M, 496.

Beispiel 11. [3R,4R]-3-Ethyl-1-cinnamyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0126] Das Produkt aus Beispiel 1a (500 mg) wurde unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 2 reduziert, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (315 mg) als weißen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 3,91 (s, 3H);

El: M^+ 328 (gefunden: M^+ , 328,2149. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert 328,2151).

(b) Titelverbindung

[0127] Das Produkt aus Beispiel 11 a (205 mg) wurde mit Cinnamylbromid unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 1b alkylisiert, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (73 mg) als blassbraunen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 6,5 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,26 (dt, $J = 22,5$ Hz, 7 Hz, 1H), 3,09 (ddd, $J = 27,8$ Hz, 13, 5 Hz, 6 Hz, 1H);

El: M^+ 444 (gefunden: M^+ 444,2775. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert 444,2777).

Beispiel 12. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0128] Das Produkt aus Beispiel 1a (7,5 g) wurde in Ethylenglycol (20 ml) gelöst und Hydrazinhydrat (1,6 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter einem Argonstrom über 2 h auf 145°C erhitzt. Weiteres Hydrazinhydrat (1 ml) wurde hinzugefügt und 2 h weiter erhitzt. Festes Kaliumhydroxid (3 g) wurde über 10 min zugegeben und das Gemisch über weitere 2 h wieder auf 145°C erhitzt, währenddessen sich Stickstoff entwickelte. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und Wasser (30 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Toluol (4×50 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (5,2 g) als Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,66 (d, $J = 4,4$ Hz), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd; $J = 7,8$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H);

El: M^+ 312 (gefunden: M^+ 312,2207. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ erfordert 312,2202).

(b) Titelverbindung

[0129] Das Produkt aus Beispiel 12a (312 mg) wurde in trockenem Dimethylformamid (5 ml) gelöst, und n-Heptylbromid (0,172 ml) und Kaliumcarbonat (76 mg) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren über 2 h auf 80°C erwärmt, abkühlen gelassen, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (283 mg) als weißen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd; $J = 9,0$ Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (m, 1H);

El: M^+ 410 (gefunden: M^+ 410,3299. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$ erfordert 410,3297).

Beispiel 13. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethenyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0130] Chinidin (16,4 g) wurde in Eisessig (15 ml) gelöst und Wasser (125 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden gerührt und unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der pH-Wert des Gemisches durch Zusatz von Natriumhydroxid auf 12 eingestellt, anschließend wurde mit Toluol (3×150 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde.

(b) [3R,4R]-3-Ethenyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0131] Das Rohprodukt 13a (16 g)) wurde durch das Verfahren des Beispiels 2 reduziert, wobei ein blassgel-

bes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (12,95 g) als weißen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (dd; $J = 9,3$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H);

El: M^+ 326 (gefunden: M^+ 326,1994. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert 326,1994).

(c) Titelverbindung

[0132] Das Produkt aus Beispiel 13b (12,7 g) wurde wie für Beispiel 3 alkyliert. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (13,9 g) als weißen Schaum.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (dd; $J = 9,6$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H);

El: M^+ 424 (gefunden: M^+ 424,3096. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert 424,3090).

Beispiel 14. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0133] Lithiumdraht (700 mg) wurde unter Rühren in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml), das Triphenylphosphin (5 g) enthielt, gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Das Produkt aus Beispiel 4 (426 mg) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (3 ml) gelöst, und 0,694 ml einer 1,04 M Lösung von Diphenylphosphin in Benzol wurde hinzugegeben und anschließend 1,87 ml der tiefroten Lösung, die aus der Reaktion des Lithiumdrahtes mit Triphenylphosphin erhalten wurde (wie vorstehend beschrieben). Die so erhaltene leuchtend rote Lösung wurde unter Argon 3 h unter Rückfluss erhitzt. Weitere 0,694 ml der 1,04 M Lösung von Diphenylphosphin in Benzol und 1,87 ml der Lösung, die aus der Reaktion des Lithiumdrahtes mit Triphenylphosphin erhalten wurde, wurden hinzugefügt, und es wurde 17 h weiter unter Rückfluss erhitzt. Die rote Lösung wurde mit Chloroform (20 ml) verdünnt und Wasser (10 ml) hinzugegeben. Der pH-Wert der Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure auf 9 eingestellt, und das Gemisch wurde geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und der Vorgang mit Wasser (1×10 ml) und Salzlösung (1×10 ml) wiederholt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei ein oranges Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Ethanol/Chloroform/0,880 wässriger Ammoniaklösung (15/86/1) ergab die Titelverbindung (256 mg) als blasscremefarbenen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,51 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,16 (br m, 1H);

El: MH^+ 413 (gefunden: MH^+ 413,3166. $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert 413,3168).

Beispiel 15. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0134] Das Produkt aus Beispiel 13c (424 mg) wurde mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (2,2 ml einer 0,5 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt und das Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethanol (3 ml), 6 M wässriger Natronlauge (1 ml) und 30%iger Wasserstoffperoxidlösung (2 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und mit Ethylacetat (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (293 mg) als Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,71 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd; $J = 4,1$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 2,28 (m, 2H);

El: M^+ 442 (gefunden: M^+ 442,3195. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ erfordert 442,3195).

[0135] Die einzelnen Diastereomere wurden durch präparative HPLC unter Verwendung einer Chiralpak-AD-Säule getrennt.

Referenzbeispiel 16. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[5-phthalimidopentyloxy]-chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0136] Das Produkt aus Beispiel 14 (52 mg) wurde in trockenem Dimethylformamid (2 ml) gelöst, N-5-Brompentyolphthalimid (41 mg) und Kaliumcarbonat (19 mg) wurden hinzugefügt, und das Gemisch wurde über 4 h gerührt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Wasser (20 ml) verdünnt, der pH-Wert mit Kaliumcarbonat auf 12 eingestellt und mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch ein rotes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Chloroform : Ethanol : 0,880 wässriger Ammoniaklösung (84 : 15 : 1) ergab die Titelverbindung (44 mg).

δ_{H} (CDCl_3) 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H);
 EI: M^+ 627 (gefunden: M^+ 627,4023. $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_4$ erfordert 627,4036).

Beispiel 17. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[5-aminopentyloxy]-chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0137] Das Produkt aus Referenzbeispiel 16 (4,68 g) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und die Lösung auf -40°C abgekühlt. Methylhydrazin (0,794 ml) wurde hinzugefügt und das Gemisch 15 min bei -40°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zu einem rotbraunem Öl eingedampft, in Methanol (5 ml) gelöst, und frisches Methylhydrazin (800 μl) wurde zugesetzt. Nach 45 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf ein geringes Volumen eingengt und über 2 h unter Hochvakuum belassen, wodurch ein roter Schaum erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Chloroform : Ethanol : 0,880 wässriger Ammoniaklösung (83,5 : 15 : 1,5) ergab die Titelverbindung (3,14 g) als weißen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,71 (br t, $J = 6,5$ Hz, 2H);

CI: MH^+ , 498.

Beispiel 18. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[2-amino-2-oxo-1,1-dimethyl]ethoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0138] Das Produkt aus Beispiel 14 (1,39 g) wurde in trockenem Dioxan (17 ml) gelöst und Natriumhydrid (149 mg einer 60%igen Dispersion in Öl) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde 2-Brom-2-methyl-propionamid (560 mg) zugesetzt und das Gemisch über 4 h gerührt und auf 100°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, das feste Natriumbromid abfiltriert und das Dioxan im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform (20 ml) gelöst und mit Wasser (2×20 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wobei ein brauner Schaum erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Chloroform : Ethanol : 0,880 wässriger Ammoniaklösung (83,5 : 15 : 1) ergab die Titelverbindung (853 mg) als weißen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,15$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 5,26 (br m, 1H), 1,62 (s, 6H);

EI: M^+ 497 (gefunden: M^+ 497,3620; $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3$ erfordert 497,3617).

Referenzbeispiel 19. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[2-hydroxy-2-methyl-propionamido]chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0139] Das Produkt aus Beispiel 18 (574 mg) wurde in trockenem 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (0,74 ml) in trockenem Dimethylformamid (7,4 ml) gelöst, und Natriumhydrid (52 mg, 60%ige Dispersion in Öl) wurde hinzugefügt. Das Gemisch wurde über 3 h gerührt und auf 100°C erhitzt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Chloroform (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Chloroform : Ethanol : 0,880 wässriger Ammoniaklösung (83,5 : 15 : 1,5) ergab die Titelverbindung (257 mg).

δ_{H} (CDCl_3) 9,02 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,64–7,50 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1,61 (s, 6H).

Beispiel 20. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-aminochinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0140] Das Produkt aus Referenzbeispiel 19 (723 mg) wurde in Dioxan (25 ml) gelöst und 5 M Salzsäure (25 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über 2 h gerührt und auf 100°C erwärmt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, 10%ige wässrige Natriumcarbonatlösung wurde bis zum pH-Wert 12 zugesetzt und mit Dichlormethan (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt, wobei eine Festsubstanz erhalten wurde. Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit Chloroform : Ethanol : 0,880 wässriger Ammoniaklösung (83,5 : 15 : 1,5) ergab die Titelverbindung (562 mg) als blassbraunen Schaum.

δ_{H} (CDCl_3) 8,59 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,05 (br s, 2 H), 2,56 (br s, 2H);

EI: M^+ 411 (gefunden: M^+ 411,3233. $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$ erfordert 411,3249).

Beispiel 21. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-azidochinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0141] Das Produkt aus Beispiel 20 (20 mg) wurde in 2 M Salzsäure (1 ml) gelöst und die Lösung unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Festes Natriumnitrit (14 mg) wurde zu der gelben Lösung zugesetzt, wodurch diese farblos wurde. Das Gemisch wurde 10 min bei 0°C gerührt, und dann wurde Natriumazid (40 mg) hinzugegeben. Das Gemisch wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (5 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch die Titelverbindung (15 mg) als gelbes Öl erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,78 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 2,53 (br s, 1H);

El: M⁺ 437 (gefunden: M⁺ 437,3168. C₂₆H₃₉N₅O erfordert 437,3155).

Beispiel 22. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0142] Das Produkt aus Beispiel 12a (7,0 g; 0,022 mol) in 47%iger Bromwasserstoffsäure (100 ml) wurde über 18 h bei 150°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gemacht und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, im Vakuum eingedampft und über Säulenchromatographie unter Elution mit 20% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan gereinigt, wodurch die Titelverbindung (5,5 g; 82%) als graue Festsubstanz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 9,92 (s, 1H), 8,77–8,00 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,3–7,19 (m, 3H), 3,43–3,15 (m, 2H), 3,11–2,76 (m, 5H), 1,91–1,50 (m, 5H), 1,49–1,13 (m, 4H), 0,92–0,75 (m, 3H).

(b) Titelverbindung

[0143] Das Produkt aus Beispiel 22a (3,5 g; 0,012 mol) in Methanol (100 ml) wurde mit Heptaldehyd (1,6 ml; 0,012 mol) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Natriumtriacetoxyborhydrid (3,72 g; 0,018 mol) wurde hinzugefügt und das Gemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die Dichlormethanschicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie unter Elution mit 2 bis 5% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,7 g; 37%) als oranges Harz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,50–7,31 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,00–2,43 (m, 7H), 1,90–0,95 (m, 21H), 0,95–0,74 (m, 6H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 397 (MH⁺).

Beispiel 23. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-propyloxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0144] Das Produkt aus Beispiel 22b (0,17 g; 0,43 mmol) wurde mit 1-Brompropan (0,044 ml; 0,47 mmol) nach dem Verfahren des Referenzbeispiels 16 alkyliert. Die Reinigung über Säulenchromatographie unter Elution mit 1 bis 2% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan ergab die Titelverbindung (0,06; 32%) als oranges Harz.

δ_{H} (CDCl₃) 8,65 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,45–7,10 (m, 3H), 4,05 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,14–2,86 (m, 2H), 2,70–0,72 (m, 37H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 439 (MH⁺).

Beispiel 25. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(5-aminopentyloxy)-chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0145] Das Produkt aus Beispiel 22b (0,10 g; 0,16 mmol) in Methanol (2 ml) wurde mit Methylhydrazin wie in Beispiel 17 beschrieben versetzt. Die Reinigung über Säulenchromatographie unter Elution mit 2 bis 5% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan ergab die Titelverbindung (0,11 g; 47%) als farbloses Öl.

δ_{H} (CDCl₃) 8,68 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42–7,15 (m, 3H), 4,10 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,09–2,86 (m, 2H), 2,83–2,67 (m, 2H), 2,64–1,14 (m, 34H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 6H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 482 (MH⁺).

Referenzbeispiel 26. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-tert-butyloxycarbonylaminoethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethenyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0146] Beispiel 13a (50,0 g, 154 mmol) wurde wie in Beispiel 12a beschrieben reduziert. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Elution mit 90 : 9 : 1 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung gereinigt, wodurch die Titelverbindung (38,75 g; 80%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) u. a. 8,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,96 (s, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 311 (MH^+).

(b) [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-tert-butyloxycarbonylaminoacetyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin

[0147] N-tert-Butyloxycarbonylglycin (0,14 g; 0,008 mol) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und mit N-Methylmorpholin (0,096 g; 0,00096 mol), 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrochlorid (0,258 g; 0,0019 mol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,32 g; 0,0019 mol) versetzt und das Gemisch bei 0 °C 30 min gerührt. Das Produkt aus Referenzbeispiel 26a (0,5 g; 0,0016 mol) wurde hinzugegeben und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 2 M Salzsäure und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie unter Elution mit 5% Methanol/Dichlormethan gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,62 g; 83%) als gelbe Festsubstanz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) u. a. 8,82–8,40 (m, 2H), 7,66–7,20 (m, 4H), 5,89–5,45 (m, 2H), 5,22–5,00 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,42 (s, 9H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 468 (MH^+).

(c) Titelverbindung

[0148] Das Produkt aus Referenzbeispiel 26b (0,61 g; 0,0013 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,20 g; 0,0052 mol) tropfenweise zugesetzt und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit Wasser (0,2 ml), 2 M Natronlauge (0,3 ml) und Wasser (0,5 ml) versetzt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie unter Elution mit 2 bis 5% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,42 g; 71%) als oranges Öl erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 8,66 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 3$ Hz, 12 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,20–6,01 (m, 1H), 5,10–4,87 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,78–3,65 (m, 1H), 3,33–3,11 (m, 3H), 2,97 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,88–2,68 (m, 2H), 2,41–2,25 (m, 3H), 2,18–1,94 (m, 2H), 1,94–2,10 (m, 14H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 354 (MH^+).

Beispiel 27. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-phenoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-phenoxyacetyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0149] Das Produkt aus Referenzbeispiel 26a (0,30 g; 0,0096 mol) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde mit Triethylamin (0,11 g; 0,001 mol) versetzt und das Gemisch auf 0°C abgekühlt. Phenoxyacetylchlorid (0,18 g; 0,001 mol) wurde zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingedampft, wodurch die Titelverbindung (0,37 g; 86%) als gelbes Harz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) u. a. 8,67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,40–7,12 (m, 6H), 7,05–6,84 (m, 2H), 5,91–5,48 (m, 1H), 5,19–4,92 (m, 2H), 4,27–4,50 (m, 2H), 3,95 (s, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 445 (MH^+).

(b) [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-phenoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0150] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt aus Beispiel 27a unter Verwendung des Verfahrens des Referenzbeispiels 26c hergestellt.

δ_{H} (CDCl_3) 8,66 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,41–7,13 (m, 5H), 6,98–6,82 (m, 3H), 6,20–6,01 (m, 1H), 5,08–4,97 (m, 2H), 4,11–4,00 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,04–2,62 (m, 6H), 2,40–2,15 (m, 3H), 1,87–1,25 (m, 7H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 431 (MH⁺).

Beispiel 29. [3S,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0151] Referenzbeispiel 26a (1,04 g) in Wasser (5 ml) wurde mit 5 M Salzsäure bis zum pH-Wert 3,5 und anschließend mit einer 37%igen Lösung von Formaldehyd (0,10 g) versetzt, und die Lösung wurde unter Rückfluss, unter Argon, 17 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft, in Wasser gelöst und mit einem Überschuss an 2 M Natriumhydroxid basisch gemacht und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in trockenem Dimethylformamid (5 ml) gelöst und wasserfreies Kaliumcarbonat (1,84 g) und anschließend n-Heptyliodid (0,90 g) zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argon 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt, Salzlösung wurde zugesetzt und die Lösung mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Fraktion wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wodurch ein Öl erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde über eine SepPak-Kieselgel-Kartusche (10 g) unter Elution mit Ethylacetat : Hexan (1 : 1) chromatographiert, wobei die Titelverbindung als blassbraunes Öl (0,095 g) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4 Hz) 5,54 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,80 (br d, J = 10 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,10–1,90 (m, 16H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H);

Gefunden: EI MH⁺ 409. C₂₇H₄₀N₂O erfordert MH, 409.

Beispiel 30. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0152] Hergestellt aus Referenzbeispiel 26a durch das Verfahren des Beispiels 3 in einer Ausbeute von 66%.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl₃) 8,57 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,09–7,31 (m, 3H), 6,04 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,19–2,27 (m, 22H), 0,80 (m, 3H);

EI: M⁺, 409. C₂₇H₄₀N₂O erfordert M, 409.

Beispiel 31. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0153] Hergestellt aus Beispiel 30 (9,95 g) unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 15, wodurch die Titelverbindung (1,9 g; 22,5%) als Öl erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,65 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,95 (s, 1H);

EI: MH⁺, 427. C₂₇H₄₂N₂O₂ erfordert MH, 427.

Beispiel 32. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-acetoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0154] Beispiel 31 (0,100 g) wurde in trockenem Pyridin (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, während Essigsäureanhydrid (132 μ l) und 4-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) zugesetzt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 60 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen (3 × 20 ml), über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das ergab die Titelverbindung (0,083 g; 75%), die keine Reinigung benötigte.

δ_{H} (CDCl₃) 1,98 (s, 3H);

EI: MH⁺, 469. C₂₉H₄₄N₂O₃ erfordert MH, 469.

Beispiel 33. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(3-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-ethenyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0155] Beispiel 26a (6,34 g) wurde in Ethylacetat (70 ml) gelöst und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (70 ml) zugesetzt. Benzylchlorformiat (3,2 ml) wurde tropfenweise zum kräftig gerührten Reaktionsgemisch gegeben, während der pH-Wert durch Zusatz von festem Natriumcarbonat auf 9 gehalten wurde. Es wurde 14 h über Nacht weiter kräftig gerührt. Ethylacetat (20 ml) und Wasser (20 ml) wurden hinzugefügt, und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde weiter mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (8,34 g; 92%) als Öl.

δ_{H} (CDCl₃) 8,65 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,15–7,38 (m, 8H), 5,78 (m, 1H), 5,12 (m, 4H);

EI: MH⁺, 445. C₂₈H₃₂N₂O₃ erfordert MH, 445.

(b) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0156] Das Olefin 33a (4,89 g; 0,011 mol) wurde wie in Beispiel 15 beschrieben hydroboriert. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab ein braun gefärbtes Öl (3,5 g; 69%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,00 (d, 1H), 7,25–4 (m, 8H), 5,15 (q, 2H);

El: MH^+ , 463. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 463.

(c) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(2-oxoethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0157] Der Alkohol 33b (1,5 g; 3,24 mmol) wurde in trockenem Dichlormethan (40 ml) gelöst und Molekularsiebe der Größe 4A wurden zugesetzt. Tetrapropylammoniumperfluorbutansulfonat (0,227 g; 0,65 mmol) und 4-Methyl-morpholin-N-oxid (6,48 mmol) wurden dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Dieses wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Silica filtriert, mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen. Die organische Waschflüssigkeit wurde eingedampft. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab ein farbloses Öl (0,56 g; 34%).

δ_{H} (CDCl_3) 9,65 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,1–4 (m, 8H), 5,15 (m, 2H);

El: MH^+ , 461. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 461.

(d) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(prop-2-enyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0158] Methyltriphenylphosphoniumbromid (1,36 g; 3,82 mmol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst. Eine Lösung von Kalium-tert-butoxid in Tetrahydrofuran (1 M; 3,3 ml; 3,3 mmol) wurde unter Argon zugefügt. Nach 0,25 h wurde Beispiel 33c (116) (0,5 g; 1,09 mmol) in trockenem THF (10 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Aceton (10 ml) und Ethylacetat (30 ml) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit dekantiert und das Lösungsmittel eingedampft. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab das Olefin als Öl (0,4 g; 82%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (m, 1H);

El: MH^+ , 459. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ erfordert MH, 459.

(e) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(3-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0159] Beispiel 33d (0,31 g; 0,676 mmol) wurde wie in Beispiel 15 hydroboriert. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab den Alkohol (0,11 g; 34%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4–2 (m, 8H), 5,15 (m, 2H), 3,95 (s, 3H);

El: MH^+ , 477. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 477.

(f) [3R,4R]-3-(3-Hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0160] Beispiel 33e (0,11 g; 0,23 mmol) wurde unter denselben Bedingungen wie für Beispiel 34b hydriert, wodurch das Amin als braunes Öl (0,071 g; 90%) erhalten wurde.

El: MH^+ , 343. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 343.

(g) Titelverbindung

[0161] Das sekundäre Amin 33f (0,1 g; 0,3 mmol) wurde wie in Beispiel 3 alkyliert. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung als klares Öl (0,029 g; 21%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,9 (s, 3H);

El: MH^+ , 441. $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 441.

Beispiel 34. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0162] Beispiel 33a (5,72 g) wurde in THF (30 ml) gelöst und Quecksilber(II)-acetat, gelöst in THF/Wasser (100 ml/130 ml), zur Lösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16,5 h unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. 2 M Natronlauge (64 ml) und Natriumborhydrid (2,00 g), gelöst in 2 M Natronlauge (64 ml) wurden dann zugefügt, wodurch eine graue Suspension erhalten wurde. Nach Rühren über 3 h wurde das Gemisch durch einen Celite-Stopfen filtriert und gut mit Diethylether und Wasser gewaschen. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zugesetzt und das Gemisch mit Diethylether und Wasser extrahiert. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde hinzugefügt und das Gemisch mit Diet-

hylether extrahiert (2 ×). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (2,32 g; 39%) als weiße Festsubstanz.

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,34 (m, 8H), 5,13 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,28–2,95 (m, 4H), 2,10 (b s, 1H), 1,20–1,95 (m, H);

El: MH^+ 463. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 463.

(b) [3R,4R]-3-(1-Hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0163] Beispiel 34a (0,700 g) wurde in Ethanol (40 ml) gelöst, 10% Pd/C (0,400 g) zugesetzt und das Reaktionsgemisch bei Atmosphärendruck 2 h hydriert. Das Gemisch wurde durch einen kleinen Celite-Stopfen filtriert und das Lösungsmittel eingedampft, wodurch 0,483 g (97%) der Titelverbindung erhalten wurden. Diese wurde ohne Reinigung in die nächste Stufe übernommen.

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 3,94 (s, 1H);

El: MH^+ 329,1. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 329.

(c) [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0164] Beispiel 34b (0,463 g) wurde durch das Verfahren des Beispiels 3 in die Titelverbindung umgewandelt. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (0,335 g; 56%) als gelbes Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,65 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04–1,27 (m, 3H), 0,88 (m, 3H);

El: MH^+ 427. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 427.

Beispiel 35. [3R,4R]-3-Ethyl-1-(2-phenylethyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0165] Beispiel 11a (500 mg; 1,52 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit Phenylacetaldehyd (273 mg; 2,28 mmol) und A4-Molekularsieben 30 min gerührt, dann wurde Natriumcyanoborhydrid (141 mg; 2,28 mmol) zugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Wasser (30 ml) wurde anschließend hinzugefügt und das Gemisch mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung (60 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt. Das zurück bleibende Öl wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH 2–5%) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als Öl (610 mg) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 8,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 6,6 Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,30–7,15 (m, 6H), 5,31 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,81–1,23 (m, 18H), 0,88 (m, 3H)

MS: m/z 433 (MH^+)

Beispiel 36. [3R,4R]-3-Ethyl-1-(3-phenylpropyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0166] Auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 35 ergaben Beispiel 11a (328 mg; 1 mmol) und Phenylpropionaldehyd (210 mg; 1,50 mmol) die Titelverbindung als Öl (388 mg).

δ_{H} (CDCl_3) 8,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 6,6 Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,29–7,14 (m, 6H), 5,32 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,70–1,20 (m, 20H), 0,88 (m, 3H)

MS: m/z 447 (MH^+)

Beispiel 37. 1-Heptyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-4-[2-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0167] Einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (5,12 ml; 7,68 mmol) in THF (15 ml) wurde bei -78°C unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 6-Methoxy-4-methylchinolin (1,33 g; 7,68 mmol) in THF (15 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei -78°C 20 min gerührt, dann wurde eine Lösung von N-(Benzoyloxycarbonyl)-4-(ethoxyacetyl)-piperidin (1,17 g; 3,84 mmol) in THF (10 ml) tropfenweise zugegeben. Es wurde 20 min weiter gerührt und 1 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Wasser wurde hinzugefügt und die wässrige Schicht mit Essigsäure neutralisiert und mit EtOAc extrahiert (3 ×). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als Öl erhalten wurde. Dieses wurde durch Säulenchromatographie (Hexan : EtOAc) gereinigt, wobei das Produkt als Öl (1,05 g) erhalten wurde.

MS: m/z 433 ($\text{M} + \text{H}^+$)

(b) 1-Benzoyloxycarbonyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0168] Zu einer Lösung des Beispiels 37a (114 mg; 0,26 mmol) in MeOH (10 ml) wurde ein Überschuss an Natriumcyanoborhydrid (30 mg) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt. Wasser wurde hinzugefügt und mit EtOAc extrahiert (3 ×). Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen und eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als Öl (112 mg) erhalten wurde.

MS: m/z 435 (MH)⁺

(c) 4-[2-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0169] Unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 34b wurde Beispiel 37b (550 mg) hydriert, wodurch die Titelverbindung nach Filtration und Einengen im Vakuum als kristallines Produkt (386 mg) erhalten wurde.

MS: m/z 300 (MH)⁺

(d) Titelverbindung

[0170] Beispiel 37c wurde wie in Beispiel 22b beschrieben alkyliert, wodurch die Titelverbindung als Öl (224 mg) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,6 Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 8,26 Hz, 1,65 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 8,26 Hz, 6,6 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90–1,189 (m, 19H), 0,87 (t, J = 4,95 Hz, 3H)

MS: m/z 399 (MH)⁺

Beispiel 38. 1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)prop-2-enyl]piperidin

[0171] Beispiel 37 (200 mg; 0,50 mmol) in Essigsäureanhydrid (5 ml) wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Essigsäureanhydrid wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen gesättigtem Kaliumcarbonat und EtOAc (20 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃; 9 : 1 : 0,1) ergab das Produkt als Öl (100 mg).

MS: m/z 381 (MH)

Beispiel 39. 1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0172] Beispiel 38 (70 mg; 0,18 mmol) in MeOH (50 ml) wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von 10% Pd/C (30 mg) bei 50 psi über Nacht reduziert. Einengen der filtrierten Lösung im Vakuum und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃; 9 : 1 : 0,2) ergab die Titelverbindung als kristalline Festsubstanz (54 mg).

δ_H (CDCl₃) 8,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 6,6 Hz, 1,65 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85–1,38 (m, 10H), 1,28 (b s, 9H), 0,88 (t, J = 4,95 Hz, 3H)

MS: m/z 383 (MH)⁺

Beispiel 40. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin

[0173] Das Produkt aus Beispiel 3 (0,49 g) wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und unter Ar auf –78°C abgekühlt. Methylmagnesiumbromidlösung (3 M in Diethylether, 0,5 ml) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde über 4 h auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Wasser (50 ml) wurde dann zugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde über Kieselgel unter Elution mit 0–20% Methanol in Dichlormethan (Gradient) chromatographiert, wobei zuerst die zurückgewonnene Ausgangssubstanz (0,33 g) und dann die Titelverbindung (0,053 g) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,62 (d), 8,03 (d), 7,99 (d), 7,36 (m), 3,92 (s), 2,9–1,9 (br m), 1,81 (s), 1,6–1,0 (br m), 0,89 (t), 0,78 (t), 0,73 (t);

El-Massenspektrum: MH⁺ 441. C₂₈H₄₄N₂O₂ erfordert MH, 441.

Beispiel 41. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-azido-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0174] Beispiel 13c (4,8 g) wurde in trockenem Toluol (15 ml) gelöst, und Diphenylphosphorylazid (2,9 ml) und 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (2,0 ml) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 21 h gerührt. Weiteres Diphenylphosphorylazid (2,9 ml) und 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (2,0 ml)

wurden hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 50 °C über 2 h 40 min erwärmt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung (4,3 g; 85%) als dunkelgelbes Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,21–7,40 (m, 3H), 6,10 (m, 1H), 5,00 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,76 (t, 2H); EI: MH^+ 450. MH von $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$ erfordert 450.

Beispiel 42. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0175] Beispiel 41 (4,3 g) wurde in Ethanol (100 ml) gelöst und 10% Pd/C (1,5 g) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Atmosphärendruck über 1 h hydriert. Ungefähr 2/3 der Reaktion wurden abgetrennt, durch einen Celite-Stopfen filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgezogen. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Verbindung B (1,2 g) als gelbes Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (m, 2H);

EI: MH^+ 424. MH von $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$ erfordert 424.

Beispiel 43. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0176] Beispiel 42 wurde bei Atmosphärendruck 6 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen Celite-Stopfen filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Bei der nachfolgenden Säulenchromatographie über Kieselgel wurde die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten.

δ_{H} (CDCl_3) 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,30–7,49 (m, 3H), 4,63 (m, 1H), 3,93 (s, 3H);

EI: MH^+ 426. MH von $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}$ erfordert 426.

Beispiel 44. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-ethenyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0177] Beispiel 13a wurde durch das Verfahren des Beispiels 33a geschützt, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde.

(b) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-ethenyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)but-3-en]piperidin

[0178] Beispiel 44a wurde durch das allgemeine Verfahren des Beispiels 33d in die Titelverbindung umgewandelt. Chromatographie unter Elution mit 5–70% Ethylacetat in Petrolether ergab die Titelverbindung als Öl (2,7 g; 72%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,70 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,25–7,40 (m, 7H), 7,15 (d, 1H), 5,65–5,80 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,00–5,20 (m, 5H), 3,90 (s, 3H);

EI: MH^+ , 457. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ erfordert MH, 457.

(c) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin

[0179] Beispiel 44b (0,3 g; 0,66 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde mit einer Aufschlammung von 10% Palladium auf Kohle (0,1 g) in Wasser (5 ml) versetzt und bei Atmosphärendruck 2 h hydriert. Filtration und Eindampfen lieferten die Titelverbindung als braunes Öl (0,22 g; 100%).

EI: MH^+ , 327. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ erfordert MH, 327.

(d) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin

[0180] Beispiel 44c wurde wie in Beispiel 3 beschrieben alkyltiert. Chromatographie unter Elution mit 1 : 1 Dichlormethan : Ethylacetat ergab die Titelverbindung als klares Öl (60 mg; 21%) als einzelnes Diastereomer in der Benzyl-Position.

δ_{H} (CDCl_3) 8,70 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 1,35 (d, 3H);

EI: MH^+ , 425. $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}$ erfordert MH, 425.

Beispiel 45. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-acetamido-3-(6-methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin

[0181] Essigsäureanhydrid (0,1168 g), gelöst in Ethylacetat (1 ml), wurde einer kräftig gerührten Lösung des

Beispiels 42 (0,440 g) in Ethylacetat (10 ml) und gesättigter Natriumcarbonatlösung (10 ml) bei 0°C tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über 1,5 h auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und gerührt. Zusätzliches Essigsäureanhydrid (3 Tropfen) in Ethylacetat (1 ml) wurde dem Reaktionsgemisch tropfenweise zugesetzt und dieses über Nacht gerührt. Gesättigte Natriumcarbonatlösung (20 ml) wurde hinzugefügt und mit Ethylacetat extrahiert (20 ml). Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

[0182] Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung als Öl (0,390 g; 81%).

δ_{H} (CDCl_3) 6,10 (m, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H);

El: MH^+ , 466. $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2$ erfordert MH, 466.

Beispiel 46. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-(R,S)-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(2-(R,S)-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0183] Beispiel 33c wurde wie in Beispiel 40 beschrieben alkyliert, wodurch die Titelverbindung in einer Ausbeute von 13% erhalten wurde.

El: MH^+ , 477. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 477.

(b) [3R,4R]-3-(2-(R,S)-Hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0184] Beispiel 46a wurde wie für Beispiel 34b beschrieben hydriert, wodurch die Titelverbindung in einer Ausbeute von 90% erhalten wurde.

El: MH^+ , 343. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 343.

(c) Titelverbindung

[0185] Beispiel 46b wurde wie für Beispiel 3 beschrieben alkyliert, wodurch die Titelverbindung in einer Ausbeute von 40% erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 8,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (s, 3H);

El: MH^+ , 441. $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 441.

[0186] Die einzelnen Diastereomere wurden durch präparative HPLC und eine Chiralpak-AD-Säule getrennt.

Beispiel 47. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S),2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0187] N-Methylmorpholinoxid (126 mg) wurde in Wasser (5 ml) gelöst. Aceton (2 ml) und Osmiumtetroxid (6 mg) in tert-Butanol (2 ml) wurden zugesetzt. Beispiel 30 (400 mg) in Aceton (3 ml) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 19 h gerührt.

[0188] Festes Natriumsulfit wurde zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min gerührt und dann durch einen Celite-Stopfen filtriert. Die Festsubstanz wurde gut mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Zielverbindung (48 mg; 11%) als Diastereomerengemisch (Verhältnis 2 : 1) als Öl.

δ_{H} (CDCl_3) 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 3,88 (m), 3,72 (m), 3,62 (m), 3,50 (m), 3,39 (m), 2,90–3,11 (m, 4H);

El: MH^+ 443. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ erfordert MH, 443.

Beispiel 48. [3R,4R]-1-Heptyl-3-aminocarbonyloxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0189] Beispiel 31 (1 g; 2,35 mmol) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst. Trichloracetylisocyanat (0,5 g; 2,5 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde über 30 min tropfenweise zugesetzt. Dieses wurde bei 0°C 2 h gerührt. Kaliumcarbonat (0,36 g; 2,65 mmol) in Methanol (3 ml) und Wasser (1 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Das Gemisch wurde zwischen Dichlormethan und verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, und die Phasen wurden wiederholt. Die organische Phase wurde aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung als Öl (0,54 g; 49%).

δ_{H} (CDCl_3) 8,7 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H);

El: MH^+ , 470. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3$ erfordert MH, 470.

Beispiel 50. [3R,4R]-3-(1-(R,S),2-Dihydroxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0190] Hergestellt wie in Beispiel 47 aus 0,200 g des Beispiels 13c. Mit Säulenchromatographie über Kieselgel ließen sich die zwei Diastereomerenpaare durch präparative HPLC trennen, wodurch 27 mg (25%) der zwei Diastereomerenpaare erhalten wurden.

δ_{H} (CDCl_3) 8,60 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,16 (d, 1 H);

El: MH^+ 459. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ erfordert MH, 459.

Beispiel 51. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-oxy)methyl]piperidin

(a) 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure und [3R,4S]-3-Ethenyl-4-piperidinessigsäure

[0191] Die Titelverbindungen wurden durch Modifizierung des durch W. E. Daering und J. D. Chanley, J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 568 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei Chinon (225 g, 0,70 mol) in tert-Butylalkohol (1 l) und Wasser (10 ml) mit Kalium-tert-butoxid (170 g, 1,5 mol) versetzt wurde. Das Gemisch wurde bei 30°C gerührt, während Luft 3 d durch das Gemisch durchperlen gelassen wurde. Das Gemisch wurde mit Diethylether und Wasser verdünnt, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Diethylether- und Ethylacetatextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch der zurückgewonnene Ausgangsstoff (97,6 g; 43% Rückgewinnung) erhalten wurde. Die wässrige Phase wurde mit 5 M Salzsäure auf pH-Wert 5 angesäuert. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Methanol gewaschen, dann getrocknet, wodurch 6-Methoxychinolin-4-carbonsäure als gelbe Festsubstanz (64,6 g; 46% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], 250 MHz] 6,23–5,95 (m, 1H), 5,34–5,06 (m, 2H), 3,37–2,92 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 2,38–2,15 (m, 3H), 1,94–1,52 (m, 2H): das Filtrat enthielt [3R,4S]-3-Ethenyl-4-piperidinessigsäure.

(b) [3R,4S]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethenyl-4-piperidinessigsäure

[0192] [3R,4S]-3-Ethenyl-4-piperidinessigsäure (96 g; 0,57 mol) in Dichlormethan (900 ml) und Methanol (180 ml) wurden gerührt, während Triethylamin (150 ml; 1,07 mol) zugegeben wurden. Das Gemisch wurde 18 h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und 2,5 M Salzsäure verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dreimal mit Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden mit 5 M Salzsäure auf pH-Wert 2,5 angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch die Titelverbindung als gelbbraune Festsubstanz (81,7 g; 43%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 5,89–5,68 (m, 1H), 5,23–5,06 (m, 2H), 4,12 (brs, 1H), 3,95 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3,04 (dd, $J = 3$ Hz, 9 Hz, 1H), 2,87 (brs, 1H), 2,48–2,05 (m, 4H), 1,63–1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

(c) [3R,4S]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethyl-4-piperidinessigsäure

[0193] Beispiel 51b (2,0 g; 7,43 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde 4 h über 10% Palladium auf Kohle (100 mg) hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, wodurch die Titelverbindung (2,00 g; 100%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 4,07–3,60 (m, 2H), 3,15–2,82 (m, 2H), 2,41–2,18 (m, 3H), 1,59–1,40 (m, 13H), 1,25 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

MS (Negativ-Ionen Elektrospray) m/z 270 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

(d) [3R,4R]-4-Brommethyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-3-ethylpiperidin

[0194] Beispiel 51c (1,35 g; 5,0 mmol) in Ethylacetat (30 ml) wurde bei 0°C mit 4-Methylmorpholin (0,6 ml; 5,5 mmol) und Isobutylchlorformiat (0,71 ml; 5,5 mmol) versetzt. Nach 30 min bei 0°C wurde die so erhaltene Suspension filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Bromtrichlormethan (20 ml) gelöst und über 5 min tropfenweise zu einer entgasten, unter Rückfluss erhitzten Suspension von 2-Mercaptopyridin-N-oxid-Natriumsalz (894 mg; 6,0 mmol) in Bromtrichlormethan (20 ml) gegeben. Nach dem Erhitzen unter Rückfluss über 1 h wurde das Gemisch abgekühlt und die Lösung eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 10% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wodurch die Titelverbindung als farblose Festsubstanz (960 mg; 62%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 4,20–3,82 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,92–2,69 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m,

1H), 1,52–1,40 (m, 10H), 1,20 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

(e) [3R,4R]-4-Acetoxymethyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-3-ethylpiperidin

[0195] Beispiel 51 d (730 mg; 2,38 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurden Kaliumacetat (2,0 g; 20,4 mmol) und 18-Krone-6 (200 mg; 0,75 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 h unter Rückfluss erhitzt und dann mit Chloroform (40 ml) und Wasser (5 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde wieder mit Chloroform (4 × 40 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 20% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wodurch die Titelverbindung (300 mg; 44%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 4,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00–3,70 (m, 2H), 3,05–2,78 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,61–1,41 (m, 12H), 1,22 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 287 (MH⁺).

(f) [3R,4R]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethyl-4-(hydroxymethyl)piperidin

[0196] Beispiel 51e (110 mg; 0,38 mmol) wurde in Methanol (5 ml) gelöst und mit 1 M wässrigem Natriumhydroxid (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform und Wasser verteilt und der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zusatz von verdünnter wässriger Salzsäure auf 7 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wieder mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch die Titelverbindung (90 mg; 97%) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl₃) 4,15–3,83 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,98–2,73 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,65–1,40 (m, 13H), 1,25 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

(g) [3R,4R]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethyl-4-[(6-methoxychinolyl-4-oxy)methyl]piperidin

[0197] Beispiel 51f (244 mg; 1,00 mmol) wurde in trockenem DMSO (2 ml) gelöst und unter Argon mit Natrium (27 mg; 1,17 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt, mit 4-Chlor-6-methoxychinolin (244 mg; 1,26 mmol) versetzt und dann 5 d bei 60°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt in Ethylacetat extrahiert (3 ×), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wodurch die Titelverbindung (100 mg; 25%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,1 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,75–1,43 (m, 13H), 1,37 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 401 (MH⁺).

(h) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[(6-methoxychinolyl-4-oxy)methyl]piperidin-bis-trifluoracetat

[0198] Beispiel 51g (100 mg; 0,25 mmol) wurde in Dichlormethan (2 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 3 h gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, in Toluol wieder suspendiert und eingeeengt (3 ×), wodurch die Titelverbindung (130 mg; 100%) erhalten wurde.

δ_{H} (d₆DMSO) 9,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,52 (br s, 2H, Übergang), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,3 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,02 (br s, 1H, Übergang), 4,56 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,18–3,03 (m, 4H), 2,62–1,83 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 301 (MH⁺).

(i) Titelverbindung

[0199] Beispiel 51h (120 mg; 0,23 mmol) in DMF (3 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (125 mg; 0,91 mmol) und 1-Iodheptan (41 µl, 0,25 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat wieder gelöst, mit Wasser gewaschen (2 ×), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 95 : 4,5 : 0,5 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung gereinigt, wodurch die Titelverbindung (80 mg; 87%) erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl₃) 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,41–2,20 (m, 5H), 1,95–1,25 (m,

15H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H);
MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 399 (MH⁺).

Beispiel 52. [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)oxyethyl]piperidin

(a) Methyl[3R,4S]-3-ethenyl-4-piperidinacetat-Hydrochlorid

[0200] Thionylchlorid (20 ml) wurde einer Lösung des Beispiels 51b (10,0 g; 37,1 mmol) in Methanol (400 ml) tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol verdünnt und eingeeengt (3 ×), wodurch die Titelverbindung (8,10 g; 100%) erhalten wurde.

δ_H (d₆DMSO) 9,18 (br s, 1 H, Übergang), 8,82 (br s, 1H, Übergang), 6,03 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,20–2,91 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,33–2,20 (m, 3H), 1,8–1,52 (m, 3H);
MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 184 (MH⁺).

(b) Methyl[3R,4S]-1-heptyl-3-ethenyl-4-piperidinacetat

[0201] Beispiel 52a (8,1 g; 36,9 mmol) wurde wie in Beispiel 12b beschrieben alkyliert. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wodurch die Titelverbindung (9,71 g; 94%) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 6,08 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,79–2,62 (m, 2H), 2,42–1,20 (m, 20H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H);
MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 282 (MH⁺).

(c) [3R,4S]-1-Heptyl-3-ethenyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin

[0202] Lithiumaluminiumhydrid (750 mg, 19,7 mmol) wurde bei 0°C einer Lösung des Beispiels 52b (2,5 g; 9,8 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) hinzugegeben und das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Wasser (0,75 ml) und anschließend 10%ige wässrige Natronlauge (1,1 ml) und dann Wasser (1,9 ml) wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde 1 h gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als oranges Öl erhalten wurde (2,5 g; 100%).

δ_H (CDCl₃) 6,12 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,38–1,20 (m, 21H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H);
MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 254 (MH⁺).

(d) [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)oxyethyl]piperidin

[0203] Diethylazodicarboxylat (140 µl, 0,88 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Hydroxy-6-methoxychinolin (100 mg; 0,58 mmol), Beispiel 52c (160 mg; 0,64 mmol) und Triphenylphosphin (224 mg; 0,86 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und dann mit Diethylether und verdünnter wässriger Salzsäure verdünnt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Diethylether gewaschen (2 ×) und dann mit wässriger Kaliumcarbonatlösung basisch gemacht. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert (2 ×), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 97 : 2,7 : 0,3 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung gereinigt, wodurch die Titelverbindung (65 mg; 55%) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 5,14 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,47–2,05 (m, 5H), 1,88 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H);
MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 411 (MH⁺).

Beispiel 53. 1-Heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)oxymethyl]piperidin

(a) Ethyl-1-heptylpiperidin-4-carboxylat

[0204] Ethylisonipecotat (5,0 g; 31,8 mmol) wurde in 1,2-Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit 1-Heptaldehyd (4,4 ml; 31,5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min gerührt, dann wurde Natriumtriacetyborhydrid (6,7 g; 31,7 mmol) zugegeben. Nach Rühren über 18 h wurde die Reaktion mit Dichlormethan und wässriger Natriumcarbonatlösung verdünnt.

[0205] Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wodurch die Ti-

telverbindung (2,60 g; 32%) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,32–2,23 (m, 3H), 2,04–1,69 (m, 7H), 1,49 (m, 2H), 1,33–1,21 (m, 10H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 256 (MH⁺).

(b) 1-Heptyl-4-hydroxymethylpiperidin

[0206] Lithiumaluminiumhydrid (1,0 g; 26,3 mmol) wurde bei 0°C einer Lösung von Ethyl-1-heptylpiperidin-4-carboxylat (2,2 g; 8,6 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 66 h gerührt. Wasser (1 ml) und anschließend 10%ige wässrige Natronlauge (1,5 ml) und dann Wasser (2,5 ml) wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde 1 h gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten wurde (1,84 g; 100%).

δ_H (CDCl₃) 3,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,95–1,20 (m, 18H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 213 (MH⁺).

(c) 1-Heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)oxymethyl]piperidin

[0207] 1-Heptyl-4-hydroxymethylpiperidin wurde mit 4-Chlor-6-methoxychinolin (90 mg; 0,47 mmol) unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens des Beispiels 51g versetzt, wodurch die Titelverbindung (84 mg; 48%) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,1 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,09–1,22 (m, 17H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 371 (MH⁺).

Beispiel 54. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)methylthiomethyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethylpiperidin-4-methylthioacetat

[0208] Beispiel 51f (612 mg; 2 mmol) und Kaliumthioacetat (342 mg; 3 mmol) in Aceton (20 ml) wurden unter Argon 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch Schnellchromatographie über Kieselgel unter Elution mit 10% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wobei die Titelverbindung als Harz (500 mg; 83%) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 4,20–3,80 (m, 2H), 3,00–2,70 [4H, m einschließlich δ = 2,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H)], 2,34 (s, 3H), 1,80–1,10 [17H, m einschließlich δ = 1,45 (s, 9H)], 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

(b) 4-Chlormethyl-6-methoxychinolin

[0209] 4-Hydroxymethyl-6-methoxychinolin {A. Knoll, Patent DE 88044, 1950} (2,0 g; 10,6 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) suspendiert und mit Thionylchlorid (3 ml; 41,1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Toluol wieder suspendiert und eingeeengt (3 ×). Die so erhaltene Festsubstanz wurde zwischen Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, wodurch die Titelverbindung als farblose Festsubstanz erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44–7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,98 (s, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 208, 210 (MH⁺).

(c) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)methylthiomethyl]piperidin

[0210] Eine Lösung von [3R,4R]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethylpiperidin-4-methylthioacetat (400 mg; 1,33 mmol) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) und Natriummethoxid (143 mg; 2,66 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Argon 20 min gerührt. Eine Lösung von 4-Chlormethyl-6-methoxychinolin (269 mg; 1,33 mmol) wurde dann zugesetzt und das Gemisch bei 80°C 2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 50–100% Ethylacetat in Hexan gereinigt, wodurch [3R,4R]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)methylthiomethyl]piperidin (154 mg; 48%) erhalten wurde. Von die-

sem Material wurde durch das allgemeine Verfahren des Beispiels 51h die Schutzgruppe entfernt, wodurch die Titelverbindung (39 mg; 34%) als Harz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 8,69 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41–7,25 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,00–2,30 (m, 6H), 1,95–1,05 (m, 7H), 0,85 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 331 (MH^+).

(d) Titelverbindung

[0211] Beispiel 54c (33 mg; 0,1 mmol) wurde durch das Verfahren des Beispiels 22b alkyliert, wodurch die Titelverbindung (28 mg; 65%) als Harz erhalten wurde.

δ_{H} (CDCl_3) 8,69 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,40–7,26 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,60–1,05 (m, 24H), 0,85 (m, 6H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 429 (MH^+).

Beispiel 55. [3R,4R]-1-Heptyl-3-ethenyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)carbonylamino]methyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-tert-Butoxycarbonyl-3-ethenyl-4-[(2-trimethylsilylethoxy)carbonylamino]methyl]piperidin

[0212] Einer Lösung von Beispiel 51c (5,4 g; 20 mmol) 2-Trimethylsilylethanol (4,7 ml; 22 mmol) und Triethylamin (3,1 ml; 22 mmol) in Xylol wurde Diphenylphosphorylazid (3,1 ml; 22 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (400 g) chromatographiert, eluiert mit 4 : 1 Hexan/Ethylacetat, wodurch die Titelverbindung (3,04 g; 40%) erhalten wurde.

MS 407 ($\text{M} \cdot \text{Na}^+$), 351, 307.

(b) [3R,4R]-Aminomethyl-1-tert-butoxycarbonyl-3-ethenylpiperidin

[0213] Zu einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 33 ml) wurde Beispiel 55a (3,03 g; 7,9 mmol) hinzugefügt und das Gemisch bei 30°C 64 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit gesättigtem wässrigen Ammoniumchlorid gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt, und der Rückstand wurde über Kieselgel (400 g) chromatographiert, eluiert mit 5–20% Methanol/Dichlormethan, unter Zusatz von 1% Triethylamin bei den späteren Phasen. Das eluierte Produkt wurde in Wasser gelöst und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, wodurch die Titelverbindung (0,39 g; 21%) erhalten wurde.

MS 241 (MH^+), 185, 141

(c) [3R,4R]-1-tert-Butyloxycarbonyl-3-ethenyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)carbonylamino]methyl]piperidin

[0214] Ein Gemisch aus Beispiel 55b (0,39 g; 1,6 mmol), 6-Methoxy-4-chinolincarbonsäure (0,32 g; 1,6 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,30 g; 1,6 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat (50 mg) in Dimethylformamid (10 ml) wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigen Natriumhydrogencarbonat verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel (40 g) chromatographiert, eluiert mit Ethylacetat, wodurch die Titelverbindung (0,56 g; 82%) erhalten wurde.

MS 426 (MH^+), 370, 326

(d) [3R,4R]-3-Ethenyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)carbonylamino]methyl]piperidin

[0215] Von Beispiel 55c wurde mit Trifluoressigsäure durch das Verfahren des Beispiels 51h die Schutzgruppe entfernt, wodurch die Titelverbindung (0,77 g; 100%) erhalten wurde.

MS 326 (MH^+)

(e) Titelverbindung

[0216] Beispiel 55d (0,60 g) wurde durch das Verfahren des Beispiels 3 alkyliert, wobei die Titelverbindung (0,30 g; 64%) erhalten wurde.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,88 (m, 3H), 1,27 (m, 8H), 1,44 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,16–2,33

(m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,78–2,87 (m, 2H), 3,38 (Quintett, J = 7 Hz, 1 H), 3,49 (Quintett, J = 7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,12 (d, J = 13, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 18 Hz, 9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 4 Hz, 1H);
MS 424 (MH⁺)

Beispiel 56. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin 4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]propionamid

(a) [3R,4R]-Methyl-3-[1-tert-butyloxycarbonyl-3-ethenyl-piperidin-4-yl]propanoat

[0217] Beispiel 51b (1,5 g; 5,58 mmol) in Ethylacetat wurde bei 0°C mit N-Methylmorpholin (0,72 ml; 6,56 mmol), dann Isobutylochloformiat (0,90 ml; 6,94 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 0,75 h gerührt, danach filtriert und kühl gehalten, während eine Lösung von Diazomethan in Ether (erzeugt aus Diazolol (10,75 g; 50 mmol)) zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde 18 h gerührt, dann wurde das Lösungsmittel durch Durchblasen eines Argonstromes durch das Gemisch entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel 60 unter Elution mit 1 : 2 Ethylacetat, Hexan gereinigt, wobei [3(R),4(S)-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-ethenyl-4-piperidinylmethyl]diazomethylketon als gelbes Öl (0,83 g; 50%); ν_{\max} (CH₂Cl₂) 2101, 1734, 1692, 1642 cm⁻¹, erhalten wurde. Das Diazoketon (0,83 g; 2,83 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit Silberbenzoat (2,05 mmol) und Triethylamin (4,7 ml, 33,6 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 3 d unter Ausschluss von Licht gerührt. Das Gemisch wurde eingengt und das Amidprodukt durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 3,7 Ethylacetat, Hexan gereinigt, wodurch die Titelverbindung als gelbes Öl (0,61 g; 73% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 5,91–5,70 (m, 1H), 5,18–5,04 (m, 2H), 4,11 (br s, 1H), 3,98 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 3 und 16 Hz, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) und 1,44 (s, 9H).

(b) [3R,4R]-3-[1-tert-Butyloxycarbonyl-3-ethenyl-piperidin-4-yl]propionsäure

[0218] Beispiel 56a (0,15 g; 0,505 mmol) in Dioxan (5 ml) mit 40%iger wässriger Natronlauge (0,1 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt, dann 6 h bei 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 5 N Salzsäure angesäuert. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, wodurch die Titelverbindung als blassgelbes Öl (0,14 g; 98% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 5,90–5,67 (m, 1H), 5,16–5,04 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (d, J = 11 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 3 und 13 Hz, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,36 (m, 3H) und 1,57 (m, 2H);

MS (Negativ-Ionen Elektrospray) [M – H]⁺ 292.

(c) [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]propionamid

[0219] Beispiel 56b (0,14 g; 0,50 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Oxalylchlorid (0,07 ml; 0,80 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) versetzt. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, dann zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Dichlormethan verdünnt und eingengt.

[0220] Das Säurechlorid wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und einem Gemisch aus 4-Amino-6-methoxychinolin (0,09 g; 0,44 mmol) und Triethylamin (0,14 ml; 1,0 mmol) in Dichlormethan (10 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h gerührt, dann mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, wodurch die Titelverbindung als Öl (0,087 g; 40% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 8,71 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 2,54 und 9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,93–5,74 (m, 1H), 5,25–5,08 (m, 2H), 4,25–3,90 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,79 (br s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,73 (s, 4H) und 1,45 (s, 9H).

(d) Titelverbindung

[0221] Von Beispiel 56c wurde die Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (2 ml) wie in Beispiel 51h beschrieben entfernt. Das Rohamin wurde wie in Beispiel 12b beschrieben alkyliert. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel unter Elution mit 1–4% Methanol in Dichlormethan gereinigt, wobei ein farbloses Glas (0,047 g; 58% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 8,69 (m, 1H), 8,19–8,04 (m, 1H), 8,00 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5 und 9,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,21–6,02 (m, 1H), 5,13–5,01 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,89–2,68 (m, 2H), 2,53–2,42 (m, 2H), 2,42–2,09 (m, 6H), 2,09–1,94 (m, 1H), 1,72–1,60 (m, 2H), 1,59–1,37 (m, 4H), 1,27 (s, 7H) und 0,88 (m, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) MH⁺ 438.

Beispiel 57. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin 4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]propylamin

[0222] Beispiel 56d (0,019 g; 0,045 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml) wurde mit 1 M Lithiumaluminiumhydrid (0,15 ml) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde dann abkühlen gelassen und mit Wasser (0,2 ml) und 40%igem wässrigem Natriumhydroxid (0,1 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde eingeeengt und das Rohprodukt über Kieselgel unter Elution mit 5% Methanol in Chloroform, das 0,5% 0,88 Ammoniak enthielt, gereinigt, wodurch die Titelverbindung als Öl (0,014 g; 76% Ausbeute) erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 8,45 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,40–7,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,40 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,37–6,04 (m, 1H), 5,22–4,96 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,45–1,90 (m, 4H), 1,9–1,10 (m, 9H), 0,88 (m, 3H);

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) MH⁺ 424.

Beispiel 58. [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin 4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]acetamid

[0223] Die Titelverbindung wurde durch die Verfahren der Beispiele 56c und 56d aus Beispiel 51b und 4-Amino-6-methoxychinolin hergestellt.

[0224] Das Rohprodukt wurde über Kieselgel unter Elution mit 0–5% Methanol in Chloroform (Gradient) chromatographiert, wobei die Titelverbindung als farbloses Glas erhalten wurde.

δ_H (CDCl₃) 8,68 (d), 8,39 (s), 8,16 (d), 7,97 (d), 7,33 (dd), 7,08 (d), 6,17 (m), 5,15–5,0 (m), 3,83 (s), 2,9–2,6 (m), 2,5–1,95 (m), 1,75–1,2 (m), 0,88 (t); EI-Massenspektrum: MH⁺ 424 (C₂₆H₃₇N₃O₂).

Beispiel 59. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin 4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]ethylamin

[0225] Das Produkt von Beispiel 58 (0,33 g) wurde durch das Verfahren des Beispiels 57 reduziert. Chromatographiert über Kieselgel, eluiert mit 0–12% (9 : 1 Ethanol/880 Ammoniak) in Dichlormethan (Gradient) ergab sich die Titelverbindung (0,24 g) als gelbes Harz, welches sich beim Stehen langsam verfestigte.

δ_H (CDCl₃) 8,42 (d), 7,90 (d), 7,28 (dd), 7,00 (d), 6,40 (d), 6,15 (m), 5,2–5,0 (m), 3,88 (s), 3,72 (m), 3,4 (b), 3,30 (m), 2,77 (m), 2,4–2,0 (m), 1,75–1,2 (m), 0,88 (t);

EI-Massenspektrum: MH⁺ 410 (C₂₆H₃₉N₃O).

Beispiel 60. [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin und [3R,4R]-1-(Methoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0226] Natriumamid (90%; 2,0 g) wurde einem Gemisch aus Methyl[6-methoxychinolin-4-yl]carboxylat (8,3 g; 0,038 mol) und Methyl[1-tert-butyloxycarbonyl-3-(R)-ethenyl-piperidin-4-(S)-yl]acetat (hergestellt aus Reaktion des Beispiels 51b mit Diazomethan in Ether) (8,5 g; 0,03 mol) in trockenem Toluol (15 ml) unter Argon vorsichtig zugesetzt, und das Gemisch wurde unter Rühren bei 120°C (Ölbad) 3 d erhitzt. Das abgekühlte Produkt wurde mit wässrigem Ammoniumchlorid versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (4 × 100 ml). Die organische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde, das über eine Biotage-Kieselgel-Säule (90 g) unter Elution mit 10%–30% Ethylacetat in Hexan chromatographiert wurde. Das erste aufgefangene Produkt war [3R,4R]-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]piperidin (3,0 g).

Gefunden: EI MH⁺ 469. C₂₆H₃₂N₂O₆ erfordert 468.

[0227] Die weitere Elution lieferte [3R,4R]-1-Methoxycarbonyl-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin (3,0 g).

Gefunden: EI MH⁺ 427. C₂₃H₂₆N₂O₆ erfordert 426.

(b) [3R,4S]-3-Ethenyl-4-[2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin-Dihydrochlorid

Verfahren A

[0228] Eine Lösung von [3R,4R]-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin (Beispiel 60a, 2,9 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) und 2 M Salzsäure (200 ml) wurde 4,5 h unter Rückfluss erhitzt und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit trockenem Toluol azeotrop destilliert (2 ×), wodurch die Titelverbindung als hygroskopischer Schaum (2,24 g) erhalten wurde.

Verfahren B

[0229] Eine Lösung von [3R,4R]-1-Methoxycarbonyl-3-ethenyl-4-[1-(R,S)-methoxycarbonyl-2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin (Beispiel 60a, 3,0 g) in 5 M Salzsäure (100 ml) wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt, mit 2 N Natronlauge basisch gemacht und mit Toluol (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Fraktion wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt, wodurch die Titelverbindung (1,96 g) als ölige freie Base erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,85 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,30–3,20 (m), 1,60 (m, 3H).

Gefunden: EI MH^+ 311. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M 310.

(c) [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-oxo-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0230] Beispiel 60b (1,4 g; 3,68 mmol) wurde wie in Beispiel 3 beschrieben alkylt. Das Produkt wurde über eine Biotage-Kieselgel-Säule (90 g) unter Elution mit Ethylacetat-Hexan (1 : 1) chromatographiert, wodurch die Titelverbindung (1,33 g; 88,5%) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,85 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,10–3,15 (m), 1,20–1,80 (m), 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H).

Gefunden: EI MH^+ 409. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 409.

(d) Titelverbindung

[0231] Beispiel 60c wurde wie in Beispiel 2 beschrieben reduziert, wodurch ein Öl (0,21 g), das die Titelverbindung als 1 : 1-Gemisch von Diastereomeren enthielt, erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,85 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,10–3,15 (m), 1,20–1,80 (m), 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H).

Gefunden: EI MH^+ 411. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 411.

Beispiel 61. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0232] Beispiel 60c (0,30 g) wurde wie in Beispiel 12a beschrieben reduziert, wodurch die Titelverbindung (0,030 g) als Öl erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,64 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,00–3,15 (m), 1,20–1,80 (m), 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H).

Gefunden: EI MH^+ 395. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert MH, 394.

Beispiel 62. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0233] Beispiel 60b (0,30 g) wurde wie in Beispiel 12a beschrieben über 16 h reduziert. Das Produkt wurde über eine Biotage-Kieselgel-Säule (40 g) unter Elution mit Ethanol-Dichlormethan-35% Ammoniak (10 : 80 : 1) chromatographiert, wobei zunächst Beispiel 61, dann die Titelverbindung (0,089 g) als Öl erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,50–3,10 (m), 1,20–1,85 (m), 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H).

Gefunden: EI MH^+ 299. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ erfordert M 298.

(b) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0234] Beispiel 62a wurde wie in Beispiel 3 beschrieben alkylt. Das Produkt wurde über eine Sep-Pak-Kieselgel-Säule (10 g) unter Elution mit Ethylacetat-Hexan (1 : 1) chromatographiert, wodurch die Titelverbindung (0,083 g) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,68 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,10–3,15 (m), 1,20–1,80 (m), 0,89 (m, 6H).

Gefunden: EI MH^+ 397. $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ erfordert M 396.

Beispiel 63. 1-Heptyl-4-[2(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-4-chinoliny)ethyl]piperidin

(a) 4-[2(R,S)-Hydroxy-2-(6-methoxy-4-chinoliny)ethyl]piperidin

[0235] Die Titelverbindung wurde durch Zusatz von Natriumborhydrid zu einer Lösung von 4-[2-(6-methoxy-4-chinoliny)-2-oxo-ethyl]piperidin [EP 31753A] in Isopropanol wie für Beispiel 2 beschrieben hergestellt.

(b) Titelverbindung

[0236] Eine Suspension von Beispiel 63a (314 mg; 1 mmol), Kaliumcarbonat (552 mg; 4 mmol) und 1-Bromheptan (0,18 ml) in trockenem DMF (10 ml) wurde unter Argonatmosphäre 3 h bei 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die organische Schicht viermal mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingeeengt, wodurch ein braunes Öl (336 mg) erhalten wurde. Die Rohsubstanz wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Elution mit einem 90 : 9 : 1-Gemisch aus Dichlormethan : Methanol : 0,88 Ammoniak gereinigt, wodurch die Titelverbindung (258 mg; 63%) erhalten wurde, welche dann aus Ethylacetat auskristallisiert wurde.

NMR (CDCl₃) 8,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,08–1,89 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,6–1,2 (m, 12H), 0,87 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

MS (Elektrospray) 385 MH⁺.

Beispiel 64. [3S,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

(a) [3S,4R]-3-Ethenyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin

[0237] Eine Lösung von Beispiel 61 (0,14 g) in Wasser (1,0 ml) wurde wie in Beispiel 29 beschrieben epimerisiert. Das Produkt wurde über eine Sep-Pak-Kieselgel-Säule (10 g) unter Elution mit Ethanol-Dichlormethan-35% Ammoniak (10 : 80 : 1) chromatographiert, wodurch die Titelverbindung (0,065 g) als Öl erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl₃) 5,50 (m, 1H), 5,05 (m, 2H).

Gefunden: EI MH⁺ 297. C₁₉H₂₄N₂O erfordert MH, 297.

(b) Titelverbindung

[0238] Beispiel 64a wurde wie in Beispiel 3 beschrieben alkyliert, wodurch die Titelverbindung (0,017 g) als Öl erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl₃) 8,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,80–3,15 (m), 1,20–2,35 (m), 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H).

Gefunden: EI MH⁺ 395. C₂₆H₃₈N₂O₂ erfordert M 394.

Beispiel 65. N-(6-Methoxy-4-chinoliny)-1-heptyl-4-piperidincarboxamid

[0239] Beispiel 53a (375 mg; 1,47 mmol) in THF (10 ml), das wässriges Natriumhydroxid enthielt, wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit konz. HCl angesäuert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) suspendiert, dann wurden Oxalylchlorid (0,39 ml; 4,4 mmol) und DMF (1 Tropfen) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Feststoff wurde in Dichlormethan (4 ml) gelöst und zu einer Lösung von 4-Amino-6-methoxychinolin (256 mg; 1,47 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (359 mg; 2,94 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie unter Elution mit 2 bis 10% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan gereinigt, wodurch die Titelverbindung (110 mg; 20%) als gebrochene weiße Festsubstanz erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl₃) 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,39 (dd, J = 2,5 Hz, 9,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,10–3,00 (m, 2H), 2,56–1,22 (m, 21H), 0,94–0,80 (t, J = 6,1 Hz, 3H).

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 384 (MH⁺).

Beispiel 66. (3Z)-(4R)-3-Ethyliden-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) (3Z)-(4R)-3-Ethyliden-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0240] Lithiumband (2,8 g; 400 mmol) wurde in trockenem THF (100 ml), das Triphenylphosphin (20 g; 76 mmol) enthielt, gelöst und das Gemisch bei Raumtemperatur 6 h gerührt.

[0241] Referenzbeispiel 26a (5,0 g; 16,1 mmol) wurde in trockenem THF (50 ml) gelöst, und 22,5 ml einer 1,04 M Lösung von Diphenylphosphin in Benzol und anschließend 60 ml einer tiefroten Lösung, die aus der Reaktion von Lithiumband mit Triphenylphosphin erhalten wurde, wurden zugegeben.

[0242] Das so erhaltene Gemisch wurde unter Argon 60 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktion mit Chloroform (230 ml) und Wasser (120 ml) verdünnt. Der pH-Wert des Gemisches wurde durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure auf 9 eingestellt. Nach dem Abtrennen wurde die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 80 : 18 : 2 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung teilweise gereinigt, wodurch die teilweise reine Titelverbindung (838 mg) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) u. a. 5,18 (q, J = 6,70 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

MS (Negativ-Ionen Elektrospray) m/z 295 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

(b) (3Z)-(4R)-3-Ethyliden-1-heptyl-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0243] Das teilweise gereinigte Beispiel 66a wurde wie in Beispiel 22b beschrieben alkyliert. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 95 : 4,5 : 0,5 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung gereinigt, wodurch die Titelverbindung (112 mg) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,0 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H, Übergang), 5,17 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,94–2,70 (m, 4H), 2,47–2,39 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,71–1,52 (m, 5H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40–1,21 (m, 11H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 395 (MH⁺).

(c) Titelverbindung

[0244] (3Z)-(4R)-3-Ethyliden-1-heptyl-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin (49 mg; 0,12 mmol) wurde in Methanol : Acetonitril (1 : 9, 6 ml) gelöst. N,N-Diisopropylethylamin (22 μl ; 0,12 mmol) und anschließend Trimethylsilyldiazomethan (62 μl , 0,12 mmol) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und dann im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 95 : 4,5 : 0,5 Chloroform/Ethanol/35%ige Ammoniaklösung gereinigt, wodurch die Titelverbindung (10 mg; 20%) erhalten wurde.

$\delta^1\text{H}$ (CDCl_3) 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,26 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,16–2,99 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,45–2,32 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,92–1,23 (m, 16H), 1,65 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 409 (MH⁺).

Beispiel 67. [3S,4S]-1-Cinnamyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)oxyethyl]piperidin

(a) 6-Methoxy-4-chlorchinolin

[0245] Zu in Eis gekühltem POCl_3 (5 ml; 53,7 mmol) wurde 6-Methoxychinolin-N-oxid (1 g; 5,7 mmol) portionsweise zugegeben. Nach Zusatz wurde das Gemisch 30 min mäßig unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter Rühren in zerstoßenes Eis (25 g) gegossen. Durch aufeinander folgende teilweise Neutralisationen mit konz. wässrigem Ammoniak wurde zuerst das 2-Chlorderivat und dann das 4-Chlorderivat ausgefällt. Das 6-Methoxy-4-chlorchinolin wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die vereinigten organischen Extrakte wurden über NaSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Ausbeute 0,31 g; 28%.

MS: m/z 193/195 (M + H)⁺

(b) [3R,4S]-1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-oxyethyl]piperidin

[0246] Zu einer Lösung von 2-(1-tert-Butoxycarbonyloxypiperidin-4-yl)ethanol (0,1 g; 0,44 mmol) in trockenem DMSO (0,5 ml) wurde metallisches Natrium (0,01 g; 0,44 mmol) unter Argon gegeben und 1 h dem Rühren überlassen. Nach 1 h wurde Beispiel 67a (0,08 g; 0,44 mmol) zugesetzt und Mikrowellen mit aufeinander folgenden 2-min-Pulsen bei 50 W ausgesetzt. Nach 8 min wurde das Gemisch abkühlen gelassen und in Wasser

(50 ml) gegossen. Das Gemisch wurde dann mit Ether (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden danach vereinigt und über NaSO₄ getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel 60 unter Vorabsorption über Kieselgel und Elution mit 0–30% EtOAc/Hexan gereinigt. Ausbeute 0,07 g.
MS: m/z 386 (M + H)⁺

(c) [3R,4S]-4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)-oxyethyl]piperidin

[0247] Beispiel 67b (0,065 g; 0,17 mmol) wurde in DCM (10 ml) gelöst. TFA (5 ml) wurde unter Rühren bei 0°C über ca. 15–20 min tropfenweise zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht wurde gesättigte Kaliumcarbonatlösung bis zum pH-Wert von ca. 9 zugesetzt. Die Lösung wurde dann mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert, mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und dann unter Vakuum eingedampft. Ausbeute 0,322 g; 65%.
MS: m/z 286 (M + H)⁺

(d) Titelverbindung

[0248] REM-Harz [1,2 mmol/g] (0,664 g; 0,79 mmol) und Beispiel 67c (0,251 g; 0,88 mmol) wurden in trockenem DMF (8 ml) suspendiert und ca. 96 h auf einem Rotator bewegt. Das Harz wurde dann mit DMF (3 × 15 ml), DCM (3 × 15 ml), 3 : 1 DCM/MeOH (15 ml), 1 : 1 DCM/MeOH (15 ml), 1 : 3 DCM/MeOH (15 ml), MeOH (3 × 15 ml) gewaschen und danach über Nacht unter Hochvakuum belassen.

[0249] Dieses Harz wurde in trockenem DMF (10 ml) suspendiert, Cinnamylbromid (1 ml; 6,7 mmol) wurde zugesetzt. Dieses wurde dann 24 h auf einem Rotator bewegt. Das Harz wurde dann mit DMF (10 ml), DCM (10 ml), 3 : 1 DCM/MeOH (10 ml), 1 : 1 DCM/MeOH (10 ml), 1 : 3 DCM/MeOH (10 ml), MeOH (2 × 10 ml) gewaschen und danach über Nacht unter Hochvakuum belassen.

[0250] Das Harz wurde danach in trockenem DCM (5 ml) suspendiert und Triethylamin (1,5 ml; 11 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde danach bei Raumtemperatur über Nacht auf einem Rotator geschüttelt. Das Harz wurde dann mit DCM (3 × 10 ml) gewaschen. Die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und in gesättigtes KCO₃ (30 ml) gegossen, mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert, getrocknet und dann unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃; 9 : 1 : 0,1) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (0,016 g) erhalten wurde.

¹H(CDCl₃) 1,64 (m, 4H), 1,85 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,53 (1H), 6,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

MS: m/z 402 (M + H)⁺

Beispiel 68. [3R,4R]-3-(2-Acetoxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0251] Beispiel 31 (0,100 g) wurde in trockenem Pyridin (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, während Essigsäureanhydrid (132 µl) und 4-Dimethylaminopyridin DMAP (katalytische Menge) zugesetzt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 60 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das ergab die Titelverbindung (0,083 g; 75%).

¹H(CDCl₃) 1,98 (s, 3H).

EI MH⁺, 469. C₂₉H₄₄N₂O₃ erfordert MH, 469.

Beispiel 69. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-{2-hydroxyethyloxy}chinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-{tert-butyloxycarbonyl}methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0252] Die Titelverbindung (0,18 g; 52%) wurde aus Beispiel 22a unter Verwendung des allgemeinen Alkylierungsverfahrens des Beispiels 23 und tert-Butylbromacetat hergestellt.

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 511 (MH⁺).

(b) Titelverbindung

[0253] Beispiel 69a (0,18 g; 0,00035 mol) wurde wie in Referenzbeispiel 26c beschrieben reduziert. Säulenchromatographie unter Elution mit 2% (9 : 1 Methanol/0,880 Ammoniak)/Dichlormethan lieferte die Titelverbindung (0,09 g; 58%) als farbloses Harz.

MS (Positiv-Ionen Elektrospray) m/z 441 (MH⁺).

Beispiel 70. [3R,4R]-3-(Ethylaminocarbonyloxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0254] Beispiel 31 (0,5 g; 0,7 mmol) wurde in Toluol (2 ml) gelöst und Ethylisocyanat (0,06 ml; 0,77 mmol) tropfenweise zugesetzt. Nach dem Rühren bei 50°C über 3 h wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) zugegeben, und die Produkte wurden mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen, Eindampfen zur Trockne und Säulenchromatographie ergab das Produkt als klares Öl (0,323 g; 67%).
EI MH⁺, 498. C₃₇H₂₇N₃O₃ erfordert MH, 498.

Beispiel 71. [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-aminocarbonylamino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0255] Beispiel 43 (0,250 g) wurde in Salzsäure (0,2 ml 5 M und verdünnt auf 10 ml) und THF (3 ml) gelöst. Kaliumcyanat (0,053 g) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch bei 100°C 50 min erhitzt. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (40 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Säulenchromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung als cremefarbenes Gel (0,076 g; 28%).
EI MH⁺ 467. C₂₈H₄₂N₄O₃ erfordert MH, 467.

Beispiel 72. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(4-aminobutyloxy)-chinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0256] Die Titelverbindung wurde aus Beispiel 14 und N-5-Brombutylphthalimid durch ein Verfahren hergestellt, das den in Referenzbeispiel 16 und Beispiel 17 beschriebenen analog ist.
EI MH⁺, 468. C₃₀H₄₉N₃O erfordert MH, 468.

Beispiel 73. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R)- und 1-(S)-hydroxy-2-methoxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-(R,S)-2-dihydroxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0257] Beispiel 33a wurde unter Verwendung von Osmiumtetroxid wie im Verfahren des Beispiels 47 dihydroxyliert, wobei die Titelverbindungen (2 : 1-Gemisch untrennbarer Isomere) in einer Aubeute von 80% erhalten wurden.
EI MH⁺ 479. C₂₈H₃₄N₂O₅ erfordert 478.

(b) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(2-(R,S)-oxiranyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0258] Dieses wurde aus Beispiel 73a durch eine Modifizierung eines verwandten Verfahrens von S. Takano et al., Synthesis 1983, 116 hergestellt.
[0259] Das oben genannte Diol (Beispiel 73a) (9,0 g; 18,8 mmol) wurde in Toluol (150 ml) gelöst, danach wurden Triphenylphosphin (7,4 g; 28,2 mmol) und Diethylazodicarboxylat (4,9 g; 28,2 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Argon 2,5 d unter Rückfluss erhitzt. Einengen und Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Ethylacetat/Hexan (70/30) bis zum reinen Ethylacetat lieferte eine weiße Festsubstanz (20,0 g). Die Analyse dieses Stoffes zeigte, dass er 9 g der Titelverbindung enthielt, die Restmenge bildete Triphenylphosphinoxid.
EI MH⁺ 461. C₂₈H₃₂N₂O₄ erfordert 460.

(c) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-(R,S)-hydroxy-2-methoxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0260] Epoxid (Beispiel 73b) (3,7 g; ca. 1,9 g Epoxid; 4,0 mmol) wurde in Methanol (40 ml) gelöst und bei 0°C mit Bortrifluoridetherat (1,5 ml; 1,8 g; 12,0 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann zur Trockne eingengt, wobei ein weißer Schaum (5,0 g) erhalten wurde.
EI M⁺H 493. C₂₉H₃₆N₂O₅ erfordert 492.

(d) [3R,4R]-3-(1-(R,S)-Hydroxy-2-methoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0261] Die vorstehend genannten Methylether (Beispiel 73c) (5,0 g) wurden unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 34b hydriert, wodurch die Titelverbindungen nach der chromatographischen Reinigung als gelbes Öl (1,14 g; ca. 80% aus dem Epoxid) erhalten wurden.

El M⁺H 359. C₂₁H₃₀N₂O₃ erfordert 358.

(e) Titelverbindungen

[0262] Die Titelverbindungen wurden durch Alkylierung mit Heptyliodid (1,1 Äquivalente) und unter Verwendung von Kaliumcarbonat (1,2 Äquivalente) in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur über 3 h als trennbares Gemisch hergestellt. Einengen der extraktiven Aufarbeitung (Ethylacetat-Wasser) und Chromatographie über Kieselgel lieferte die einzelnen Diastereomere in einer gemeinsamen Ausbeute von 40%.

El M⁺H 457. C₂₈H₄₄N₂O₃ erfordert 456.

Beispiel 74. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R)- und 1-(S)-hydroxy-2-methylthioethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-(R,S)-hydroxy-2-methylthioethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0263] Epoxid 73b (2 g, äquivalente Menge zu 1 g Epoxid; 2,2 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (25 ml) gelöst und mit Natriumthiomethoxid (0,31 g; 4,4 mmol) versetzt. Nach 4,5 h wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat-Wasser/gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (Volumenverhältnis 2/1) verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Ethylacetat-Hexan-Gradienten gereinigt.

El M⁺H 509. C₂₉H₃₆N₂O₄S erfordert 508.

(b) [3R,4R]-3-(1-(R,S)-Hydroxy-2-methylthioethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0264] Dieses wurde durch Hydrierung der vorstehend genannten Verbindung, Beispiel 74a, nach dem Verfahren des Beispiels 34b mit der Abänderung, dass statt des üblichen 10% Palladium auf Kohle ein "Palladiumschwarz"-Katalysator benötigt wurde, hergestellt.

El M⁺H 375. C₂₁H₃₀N₂O₂S erfordert 374.

(c) Titelverbindungen

[0265] Die Titelverbindungen wurden durch N-Heptylierung des Beispiels 74b durch das Verfahren des Beispiels 73e mit nachfolgender Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Ethanol/Ethylacetat-Gradienten hergestellt, wodurch die einzelnen Diastereomere (32 mg und 22 mg) als Öle in einer gemeinsamen Ausbeute von 23% erhalten wurden.

El M⁺H 473. C₂₈H₄₄N₂O₂S erfordert 472.

Beispiel 75. [3R,4R]-1-(5-Methylhexyl)-3-(1-(R)- und 1-(S)-2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0266] Die Titelverbindungen wurden aus den entsprechenden, durch die N-Benzoyloxycarbonylgruppe geschützten Piperidinen (Beispiel 73a) durch hydrogenolytische Abspaltung der N-Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe (gemäß dem Verfahren des Beispiels 34b) und Alkylierung mit 5-Methylhexylbromid unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base in N,N-Dimethylformamid und nachfolgende Chromatographie über Kieselgel mit einem Gradienten von 0 bis 5% Ethanol in Ethylacetat hergestellt. Das ergab 140 mg und 170 mg der einzelnen Diastereomere.

E.I. M⁺H 443. C₂₇H₄₂N₂O₇ erfordert 442.

Beispiel 76. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(3-aminopropyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0267] Dieses wurde aus Beispiel 22 durch Alkylierung mit N-3-Brompropylphthalimid nach dem Verfahren des Referenzbeispiels 16 und anschließende Abspaltung der Phthalimid-Schutzgruppe mit Methylhydrazin nach dem Verfahren des Beispiels 17 hergestellt.

E.I. M⁺H 454. C₂₉H₄₇N₃O erfordert 453.

Beispiel 77. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(2-aminoethyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0268] Dieses wurde aus Beispiel 22 durch das Verfahren des Beispiels 76 mit der Abänderung, dass N-2-Bromethylphthalimid anstelle von N-Brompropylphthalimid verwendet wurde, hergestellt.

E.I. M⁺H 440. C₂₈H₄₅N₃O erfordert 439.

Beispiel 78. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(3-guanidinopropyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-N',N''-bis-tert-butyloxycarbonylguanidinopropoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin

[0269] Eine Lösung des Beispiels 76 (0,41 g; 0,9 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (1,2 ml) gelöst, dann mit N,N-Bis-tert-butyloxycarbonyl-harnstoff (0,3 g; 1,1 mmol) und einer Suspension von 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumiodid (0,27 g; 1,1 mmol) (Mukaiyama-Reagens) in N,N-Dimethylformamid (2,5 ml) versetzt. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat lieferte die Titelverbindung als klares Öl (0,49 g; 79%).

(b) Titelverbindung

[0270] Das geschützte Guanidin (Beispiel 78a) (0,48 g; 0,7 mmol) wurde in 1 : 1 Trifluoressigsäure : Dichlormethan (20 ml), worin Phenol (0,7 g; 0,7 mmol) enthalten war, gelöst. Nach 6 h wurde das Gemisch zur Trockne eingeeengt und über Kieselgel unter Elution mit wässrigem Ammoniak : Methanol : Dichlormethan (1,5 : 15 : 85) chromatographiert, wodurch die Titelverbindung als Öl (0,095 g; 27%) erhalten wurde.

E.I. M⁺H 496. C₃₀H₄₉N₅O erfordert 495.

Beispiel 79. [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(piperidin-4-yl)methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxymethyl-piperidin

[0271] Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin (1,0 g; 8,7 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Triethylamin (1,3 ml; 9,6 mmol) und dann Benzylchlorformiat (1,4 ml; 9,6 mmol) versetzt. Nach 14 h wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit 1 : 1 Ethylacetat : Hexan lieferte das Produkt als klares Öl (0,97 g; 44%).

(b) 1-Benzyloxycarbonyl-4-iodmethyl-piperidin

[0272] Eine Lösung von Triphenylphosphin (1,4 g; 5,1 mmol), Imidazol (0,35 g; 5,1 mmol) und Iod (1,3 g; 5,1 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei Raumtemperatur 0,5 h gerührt, danach wurde eine Lösung des Beispiels 79a (0,96 g; 3,9 mmol) in Dichlormethan (4 ml) zugesetzt. Nach 3 h wurde das Gemisch zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit mit verdünntem wässrigen Natriumsulfid gewaschen. Das Dichlormethan wurde getrocknet und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Ethylacetat-Hexan-Gradienten lieferte die Titelverbindung als gelbes Öl (1,2 g; 85%).

(c) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(1-benzyloxycarbonylpiperidin-4-yl)methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0273] Dieses wurde aus dem vorstehend genannten Iodid (Beispiel 79b) und Beispiel 22 unter Verwendung des Verfahrens des Referenzbeispiels 16 hergestellt.

(d) [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(piperidin-4-yl)methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin

[0274] Die Titelverbindung wurde durch hydrogenolytische Abspaltung der N-Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe aus Beispiel 79c (0,06 g; 0,09 mmol) durch das Verfahren des Beispiels 34b mit der Änderung, dass die Reaktionszeit 4 h betrug, hergestellt. Filtrieren, Einengen und Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit wässrigem Ammoniak-Methanol-Dichlormethan (0,5–5–95) lieferte das Titelprodukt als klares Öl (8 mg; 17%).

E.I. M⁺H 494. C₂₃H₅₁N₃O erfordert 493.

Beispiel 80. [3R,4S]-1-Heptyl-3-vinyl-4-[3-(6-(methoxychinolin-4-yl)-(R,R)-oxiran-2-ylmethyl)]piperidin

(a) N-Heptylchininiumbromid

[0275] Chinin (3,24 g; 10 mmol) in Benzol (10 ml) und Ethanol (2 ml) wurde 3 d bei 80°C mit 1-Bromheptan

(1,57 ml; 10 mmol) erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Hexan verrieben, wodurch ein quartäres Salz erhalten wurde; MH⁺ 423.

(b) Titelverbindung

[0276] Das Produkt aus Beispiel 80a in Benzol (10 ml) wurde über Nacht mit 40%igem Natriumhydroxid (10 ml) kräftig gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel unter Elution mit Methanol-Ethylacetat-Gemischen gereinigt, wodurch die Titelverbindung (0,79 g; 19%), MH⁺ 423, erhalten wurde.

Beispiel 81. [3R,4S]-1-Heptyl-4-[(2S)-hydroxy-3-(6-(methoxychinolin-4-yl)propyl)-3-vinylpiperidin

[0277] Das Produkt des Beispiels 80b (0,10 g; 0,24 mmol) in Ether (15 ml) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (0,027 g; 3 Äquivalente) versetzt und 4 h gerührt. Die Reaktion wurde mit verdünntem Natriumhydroxid abgeschreckt, filtriert und eingeeengt. Reinigung über Kieselgel unter Elution mit Methanol-Chloroform-Ammoniak-Gemischen ergab die Titelverbindung (0,110 g; 64%), MH⁺ 425.

Beispiel 82. [3R,4S]-1-Heptyl-3-vinyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-(S,S)-oxiran-2-yl-methyl]piperidin

(a) N-Heptylchinidiniumbromid

[0278] Chinidin (10 g, 31 mmol) wurde in Toluol (30 ml) und Ethanol (5 ml) suspendiert, 1-Bromheptan (4,84 ml; 31 mmol) wurde zugesetzt und das Gemisch bei 80°C über Nacht erhitzt.

[0279] Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Hexan verrieben, wodurch das quartäre Salz erhalten wurde.

(b) Titelverbindung

[0280] Das Produkt aus Beispiel 82a in tert-Butanol (150 ml) wurde mit Kalium-tert-butoxid (10 g; 3 Äquivalente) versetzt und bei 80°C 1 h erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, eingeeengt und das Produkt über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wodurch die Titelverbindung (7,27 g; 55%), MH⁺ 423, erhalten wurde.

Beispiel 83. [3R,4S]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[2-(S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0281] Das Produkt aus Beispiel 80b (0,115 g; 0,27 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde über 10% Palladium auf Kohle 2 d hydriert. Das Gemisch wurde filtriert und eingeeengt, wodurch die Titelverbindung (0,061 g; 53%), MH⁺ 427, erhalten wurde.

Beispiel 84. [3R,4S]-1-Heptyl-4-[N-methyl-N-(6-methoxychinolin-4-yl)aminoethyl]-3-vinylpiperidin

(a) [3R,4S]-1-Heptyl-4-(methylaminocarboxymethyl)-3-vinylpiperidin

[0282] Beispiel 51b in Ethylacetat (50 ml) wurde mit 4-Methylmorpholin (1,44 ml; 13,1 mmol) und Isobutylchlorformiat (1,8 ml; 13,9 mmol) versetzt. Nach Rühren über 1 h wurde das Gemisch filtriert und in Eis gekühlt. Methylamingas wurde 0,5 h durch das Gemisch hindurchperlen gelassen und das Gemisch über weitere 3 h gerührt, dann filtriert, eingeeengt und über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wodurch ein goldenes Öl erhalten wurde. Behandeln des Öls mit Trifluoressigsäure (9 ml) in Dichlormethan (15 ml) über 1 h, nachfolgendes Einengen und Versetzen mit 1-Iodheptan (2,07 ml; 13,2 mmol) in Dimethylformamid (15 ml) in Gegenwart von Kaliumcarbonat (2,92 g; 20,8 mmol) ergab die Titelverbindung (2,61 g), ν_{\max} (Film) 1647, 1558 und 1466 cm⁻¹.

(b) [3R,4S]-1-Heptyl-4-(2-methylaminoethyl)-3-vinyl piperidin

[0283] Das Produkt aus Beispiel 84a (0,56 g; 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (0,23 g; 3 Äquivalente) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlenlassen wurde die Reaktion mit verdünntem Natriumhydroxid abgeschreckt, durch Celite filtriert und eingeeengt, wodurch ein Öl (0,25 g; 50%), MH⁺ 267, erhalten wurde.

(c) Titelverbindung

[0284] Das Produkt aus Beispiel 84b (0,24 g; 0,9 mmol) wurde mit 4-Chlor-6-methoxychinolin (0,09 g; 0,45 mmol) 18 h bei 160°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung über Kieselgel unter Elution mit Methanol-Chloroform-Ammoniak (5 : 95 : 0,5) ergab ein braunes Öl (0,172 g; 88%), MH^+ 424.

Beispiel 85. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-3-(1-(R,S)-Hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0285] Eine Lösung von [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(2-(R,S)-oxiranyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin (Beispiel 73b) (3 g; ca. 1,5 g, ca. 3,3 mmol – Ausgleich ist Triphenylphosphinoxid) in Ethanol (100 ml) wurde 4 h über 10% Palladium auf Kohle (3 g) hydriert. Filtrieren und Einengen ergab das Rohprodukt als braunes Öl (3 g).

(b) [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0286] Eine Lösung des Rohproduktes des Beispiels 85a (1,5 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (3 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (0,28 g; 2,0 mmol) und danach Heptyliodid (0,32 ml; 0,45 g; 2,0 mmol) versetzt. Nach 3 h wurde das Gemisch zur Trockne eingeeengt, dann zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit wässrigem Ammoniak: Methanol : Dichlormethan (0,2 : 2 : 100) lieferte die einzelnen Diastereomere (27 mg; 8% und 55 mg; 16% – Ausbeuten über zwei Stufen). Das letztere Diastereomer ist dieselbe Verbindung wie Beispiel 34, hergestellt durch unterschiedliche Chemie.

E.I. MH^+ 427. $C_{27}H_{42}N_2O_2$ erfordert 426.

Beispiel 86. [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxy-1-methylethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-acetyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0287] Eine Lösung von [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin (Beispiel 34a) (0,4 g; 0,9 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit 4A-Molekularsieben, Tetrapropylammoniumperruthenat (60 mg) und dann N-Methylmorpholin-N-oxid (0,2 g) versetzt. Nach 1 h wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und durch Celite filtriert. Einengen und Chromatographie über Silica unter Elution mit wässrigem Ammoniak : Methanol : Dichlormethan (1,5 : 15 : 100) ergab das Produkt als Öl (0,382 g; 96%).

E.I. MH^+ 461. $C_{28}H_{32}N_2O_4$ erfordert 460.

(b) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-(1-(R,S)-1-hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0288] Eine Lösung des Produktes des Beispiels 86a (0,12 g; 0,26 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde bei –78°C unter Argon mit einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (3 M, 0,1 ml; 0,3 mmol) versetzt, und das Gemisch wurde über 4 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wurde wieder auf –78°C abgekühlt und eine äquivalente Menge an Methylmagnesiumbromid zugegeben. Das Gemisch wurde über 12 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, dann zwischen Ethylacetat und verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel ergab die Titelverbindung als Öl (52 mg; 42%).

E.I. MH^+ 477. $C_{29}H_{36}N_2O_4$ erfordert 476.

(c) [3R,4R]-3-(1-(R,S)-1-hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0289] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung des Beispiels 86b durch Hydrierung in Ethanol über Palladium auf Kohle über 2,5 h in einer Ausbeute von 59% hergestellt.

E.I. MH^+ 343. $C_{21}H_{30}N_2O_2$ erfordert 342.

(d) [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0290] Die Titelverbindung (6 mg) wurde in einer Ausbeute von 25% aus dem vorstehend genannten

[3R,4R]-3-(1-(R,S)-1-hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin durch N-Heptylierung in N,N-Dimethylformamid mit Kaliumcarbonat (1,2 Äquivalente) und Heptyliodid (1,1 Äquivalente) bei Raumtemperatur über 4,5 h und anschließende Aufarbeitung und Chromatographie hergestellt.
E.I. MH+ 441. $C_{28}H_{44}N_2O_2$ erfordert 440.

Beispiel 87. [3R,4R]-1-Heptyl-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

(a) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-formyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0291] Eine Lösung des Beispiels 73a (3,0 g; 6,3 mmol) wurde bei 5°C in Methanol : Wasser (75 ml : 25 ml) gelöst und danach mit Natriumperiodat (4 g; 18,8 mmol) versetzt. Nach 4 h wurde das Gemisch eingeeengt, mit Ethylacetat versetzt, durch Celite filtriert und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von 0 bis 2% Methanol in Dichlormethan ergab die Titelverbindung als Öl (2,2 g; 80%).
E.I. MH+ 447. $C_{27}H_{30}N_2O_4$ erfordert 446.

(b) [3R,4R]-1-Benzoyloxycarbonyl-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0292] Eine Lösung von Beispiel 87a (1 g; 2,2 mmol) in Methanol (12 ml) wurde bei 0°C mit Natriumborhydrid (60 mg; 1,6 mmol) versetzt. Nach 1 h wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand zwischen halbgesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Silica unter Elution mit einem Gradienten von 0 bis 2% Methanol in Dichlormethan chromatographiert, wodurch die Titelverbindung als Öl (0,62 g; 62%) erhalten wurde.
E.I. MH+ 449. $C_{27}H_{32}N_2O_2$ erfordert 448.

(c) [3R,4R]-3-Hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0293] Dieses wurde durch Hydrierung des Beispiels 87b nach dem Standardverfahren wie für Beispiel 43 in einer Rohausbeute von ca. 90% hergestellt.
E.I. MH+ 315. $C_{19}H_{26}N_2O_2$ erfordert 314.

(d) Titelverbindung

[0294] Diese wurde durch N-Heptylierung des Beispiels 87c gemäß dem Standardverfahren des Beispiels 73e hergestellt, wodurch nach Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit wässrigem Ammoniak : Ethanol : Chloroform (1,5 : 15 : 100) die Titelverbindung als Öl (0,36 g; 73%) erhalten wurde.
E.I. MH+ 413. $C_{26}H_{40}N_2O_2$ erfordert 412.

Beispiel 88. [3R,4R]-1-(6-Methylheptyl)-3-(1-(R) und 1-(S),2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0295] Diese wurden als die einzelnen Diastereomere (schneller durchlaufendes Diastereomer 110 mg; langsamer durchlaufendes Diastereomer 100 mg; gemeinsame Ausbeute 22%) durch dasselbe Verfahren wie Beispiel 75 aus Beispiel 73a unter Verwendung von 6-Methylheptylbromid als Alkylierungsmittel hergestellt.
E.I. M + H 457. $C_{28}H_{44}N_2O_3$ erfordert 456.

Beispiel 89. [3R,4S]-1-Heptyl-4-[(2S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyethyl)piperidin

[0296] [3R,4S]-1-Heptyl-4-[(2S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpiperidin (Beispiel 81) (0,59 g; 1,39 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde mit 5 M 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (8,3 ml; 4,17 mmol) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde abkühlen gelassen und mit Ethanol (8 ml), 2 M Natronlauge (4 ml) und 30%igem Wasserstoffperoxid (3 ml) versetzt. Nachdem es 1 h gerührt wurde, wurde das Gemisch vom unlöslichen Schlamm dekantiert und mit Ethylacetat extrahiert, wobei das Rohprodukt erhalten wurde, welches über Kieselgel unter Elution mit 15% Methanol in Ethylacetat gereinigt wurde, was ein goldenes Öl (0,235 g; 38%) ergab. MH+ 443.

Beispiel 90. [3R,4S]-1-Heptyl-3-aminocarbonyloxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0297] Eine Lösung von [3R,4S]-1-Heptyl-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin (Beispiel 87) (0,2 g; 0,49 mmol) in Dichlormethan (3,5 ml) wurde bei 0°C mit einer Lösung von Trichloracetyl-

socyanat (0,1 g; 0,55 mmol) in Dichlormethan (1 ml) versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit einer Lösung von Kaliumcarbonat (0,23 g) in Methanol : Wasser (1 ml : 2 ml) versetzt, und das Gemisch wurde 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres Dichlormethan und Wasser wurden zugegeben, und der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von 880 Ammoniak: Methanol : Dichlormethan gereinigt, was die Titelverbindung als klares Öl (0,046 g; 21%) ergab.
E.I. MH⁺ 456. C₂₇H₄₁N₃O₃ erfordert 455.

Beispiel 91. [3R,4R]-1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-2-carbamoyl-ethylpiperidin-Oxalat

(a) [3R,4R]-3-(2-Hydroxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0298] Dieses wurde in ungefähr quantitativer Ausbeute aus N-Benzoyloxycarbonylpiperidin (Beispiel 33b) durch Hydrierung in Ethanol über 10% Palladium auf Kohle hergestellt.
E.I. MH⁺ 329. C₂₀H₂₈N₂O₂ erfordert 328.

(b) [3R,4R]-1-tert-Butyloxycarbonyl-3-(2-hydroxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0299] Das vorstehend genannte Piperidin (Beispiel 91a) wurde in Dichlormethan-N,N-Dimethylformamid gelöst und mit Triethylamin (1,2 Äquivalente), Di-tert-butylkohlenstoffdianhydrid (1,1 Äquivalente) und N,N-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch eingeeengt und durch Chromatographie über Silica unter Elution mit einem Gradienten von Ethylacetat/Hexan gereinigt, wodurch das Produkt als Öl (3,8 g; 34%) erhalten wurde.
E.I. MH⁺ 429, 329 (Abspaltung von CO₂C₄H₉). C₂₅H₃₆N₂O₄ erfordert 428.

(c) [3R,4R]-1-tert-Butyloxycarbonyl-3-[2-(4-methylphenyl)sulfonyloxyethyl]-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0300] Der vorstehend genannt Alkohol (Beispiel 91b) (2,2 g; 5,1 mmol) wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst, dann wurden Triethylamin (0,85 ml; 0,62 g; 6,1 mmol), N,N-Dimethylaminopyridin (katalytisch) und 4-Methylphenylsulfonylchlorid (1,1 g; 5,6 mmol) zugegeben. Nach 20 h wurde das Gemisch mit zusätzlichem Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Der organische Extrakt wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat : Hexan (1 : 1) lieferte das Produkt als gelbes Öl (1,8 g; 61%).
E.I. MH⁺ 583. C₃₂H₄₂N₂O₆S erfordert 582.

(d) [3R,4R]-1-tert-Butoxycarbonyl-3-(2-cyanoethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0301] Das vorstehend genannte Tosylat (Beispiel 91c) (1,8 g; 31 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (15 ml) gelöst und mit Natriumcyanid (0,3 g; 6,2 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur, dann 1 h bei 40°C gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt, wodurch das Produkt als Öl (67%) erhalten wurde.
E.I. MH⁺ 438. C₂₆H₃₅N₃O₃ erfordert 437.

(e) [3R,4R]-3-(2-Cyanoethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0302] Das vorstehend genannte Nitril (Beispiel 91d) (0,9 g) wurde bei 0°C mit 1 : 1 Trifluoressigsäure : Dichlormethan (25 ml) versetzt. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Der organische Extrakt wurde getrocknet und eingeeengt, was die Titelverbindung als Öl in ungefähr quantitativer Ausbeute ergab.
E.I. MH⁺ 338. C₂₁H₂₇N₂O₂ erfordert 337.

(f) [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-cyanoethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0303] Die Titelverbindung wurde aus dem vorstehend genannten Piperidin (Beispiel 91e) durch Heptylierung bei Raumtemperatur unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 12b hergestellt, wodurch das gereinigte Produkt als Öl (0,55 g; 62%) erhalten wurde.
E.I. MH⁺ 436. C₂₈H₄₁N₃O erfordert 435.

(g) [3R,4R]-1-Heptyl-3-(3-carboxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin

[0304] Hydrolyse der entsprechenden Cyanoethylverbindung (Beispiel 91f) (0,35 g; 0,8 mmol) mit konzentrierter Salzsäure und Dioxan (jeweils 9 ml) bei Erhitzen unter Rückfluss über 11 h und nachfolgendes) Einengen und Chromatographie über Kieselgel (Elution mit 1,5 : 15 : 50 wässrigem Ammoniak : Methanol : Chloroform) lieferte die Titelverbindung (0,23 g; 55%) als Öl.

E.I. MH^+ 455. $C_{28}H_{42}N_2O_2$ erfordert 454.

(h) Titelverbindung

[0305] Die vorstehend genannte Carbonsäure (Beispiel 91g) in Dichlormethan wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0,051 g; 0,26 mmol) und konzentrierter Ammoniaklösung (1 ml) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, dann im Volumen reduziert und über Kieselgel unter Elution mit 20% Methanol in Ethylacetat gereinigt, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. Diese wurde durch Versetzen mit 0,1 M Oxalsäure in Ether in das Oxalatsalz umgewandelt. MH^+ 454.

Tabelle 1

[0306] Die folgenden Verbindungen nach dem Stand der Technik werden durch Verfahren hergestellt, die den in den Beispielen beschriebenen analog sind.

Tabelle 2

[0307] Die folgenden neuen Verbindungen werden durch Verfahren hergestellt, die den in den Beispielen beschriebenen analog sind.

Tabelle 1

Verbindung Nr.	R ¹ (6-Stellung)	R ²	R ³ (3-Stellung)	R ⁴	A-B-(CH ₂) _n
92	Hydroxy	H	Ethyl	n-Nonyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
93	Methoxy	H	Ethyl	3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
94	Methoxy	H	Ethyl	n-Pentyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
95	Methoxy	H	Ethyl	3-Methylbutyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
96	Methoxy	H	Vinyl	3-Benzoylpropyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
97	Methoxy	H	Vinyl	n-Pentyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
98	Methoxy	H	Vinyl	3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
99	Methoxy	H	Vinyl	3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl	CHOH-CH ₂ CH ₂
100	Methoxy	H	Ethyl	n-Pentyl	CHOH-CH ₂ CH ₂
101	Methoxy	H	Ethyl	4-Methoxybutyl	CHOH-CH ₂ CH ₂
104	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O	H	Ethyl	n-Butyl	CHOH-CH ₂ CH ₂
106	Methoxy	H	Ethyl	n-Heptyl	CH ₂ CH ₂ CH ₂
108	Methoxy	H	Ethyl	CH ₂ CH=CHPh	CH ₂ CH ₂ CH ₂
109	Methoxy	H	CH=CH ₂ (epi)	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH ₂
110	Methoxy	H	CH=CH ₂ (epi)	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH ₂
111	Methoxy	H	CH ₂ CH ₃	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ NHCH ₂
112	Methoxy	H	CH=CH ₂	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH ₂
113	Methoxy	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
114	Methoxy	H	CH ₂ CH ₂ NHAc	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
115	OCH ₂] ₃ NHAc	H	CH ₂ CH ₃	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂

(Fortsetzung Tabelle 1)

Verbindung Nr.	R ¹ (6-Stellung)	R ²	R ³ (3-Stellung)	R ⁴	A-B-(CH ₂) _n
116	OCH ₂] ₄ NMe ₂	H	CH ₂ CH ₃	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
117	Methoxy	H	H	[CH ₂] ₆ CH ₃	N(Me)CH ₂
118	Methoxy	H	CH ₂ CH ₃	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH ₂
119	Methoxy	H	CH=CH ₂	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH(OH)CH ₂
120	Methoxy	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
121	Methoxy	H	CH ₂ CH ₂ OH	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH(OH)CH ₂
122	Methoxy	H	CH=CH ₂	[CH ₂] ₄ CHMe ₂	OCH ₂ CH ₂
123	Methoxy	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
124	Methoxy	H	CH ₂ COOMe	[CH ₂] ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
125	Methoxy	H	CH=CH ₂	[CH ₂] ₄ CHMe ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂

Alle Verbindungen der Tabelle 1 ergaben mit ihrer Struktur übereinstimmende MH⁺-Daten.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	R ¹ (6-Stellung)	R ²	R ³	R ⁴	n	A-B
126	Methoxy	H	H	n-Heptyl	1	CH ₂ CH(OAc)
127	Hydroxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
131	Methoxy	H	Ethyl	i-Butyl	1	CH ₂ CH ₂
132	i-Butoxy	H	Ethyl	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
133	n-Pentyloxy	H	Ethyl	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
134	Hydroxy	mit R ³	=CHCH ₃	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
135	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	C(=CH ₂)CH ₂
136	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	C(=CHCO ₂ Me)CH ₂
137	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	C(OH)(CH ₂ CH=CH ₂)CH ₂
138	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	CH(NHMs)CH ₂
139	Methoxy	H	H	n-Heptyl	1	NHCH ₂
140	Methoxy	H	H	CH ₂ CH=CHPh	1	CONH
141	Methoxy	H	H	n-Heptyl	1	NHCO
142	2-Methyl	H	H	CH ₂ CH=CHPh	1	OCH ₂
143	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	SCH ₂
144	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	2	CONH
145	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	2	CH ₂ O
146	Methoxy	H	H	n-Heptyl	2	OCH ₂
147	Methoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	0	COCH ₂
148	Methoxy	H	Ethyl	n-Heptyl	0	SCH ₂

Fortsetzung Tabelle 2

Verbindung Nr.	R ¹ (6-Stellung)	R ²	R ³	R ⁴	n	A-B
149	Methoxy	H	(CH ₂) ₂ OH	n-Heptyl	1	CH ₂ CH(OH)
150	Methoxy	H	CH ₂ OCONHCH ₂ CH ₃	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
151	Methoxy	H	(CH ₂) ₂ CONMe ₂	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
152	6,8-Dimethoxy	H	Vinyl	n-Heptyl	1	OCH ₂
153	Methoxy	H	Ethyl	n-Heptyl	1	CH ₂ CH(OH)
154	Fluor	H	H	n-Heptyl	0	NHCO
155	Methoxy	H	(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ CONH ₂	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂
156	Methoxy	H	(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	n-Heptyl	1	CH ₂ CH ₂

Alle Verbindungen der Tabelle 2 ergaben mit ihrer Struktur übereinstimmende MH⁺-Daten.

[0308] Die MIC ($\mu\text{g/ml}$) der Verbindungen E2 und 105 gegenüber verschiedenen Organismen wurde bestimmt und mit Vancomycin verglichen.

[0309] Beispiel 2 wurde als 1 : 1-Gemisch seiner Isomere an der CH(OH)-Struktureinheit und separat als Isomer (I) und Isomer (II) untersucht.

Organismus	Vancomycin	Beispiel 2		
		(1:1)	(I)	(II)
E. coli ESS	> 64	4	8	2
Staph. aureus "south"	2	0,25	2	0,125
Staph. aureus V573	1	0,25	2	0,125
Staph. aureus Russell	2	0,5	2	0,125
Staph. epidermis 11047	2	2	4	1
B. subtilis 6633	0,5	64	> 64	64
Strep. faecalis I	2	4	4	2

[0310] Die Beispiele 4, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 25, 31, 32, 33, 34, 36, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 50, 60, 63, 64, 65, 66, 73, 74, 75, 76, 78, und 80 bis 91 und die Verbindung 155 der Tabelle 2 haben eine MIC von weniger als oder gleich $1 \mu\text{g/ml}$ gegen eine oder mehrere aus einem Bereich gram-positiver und gram-negativer Bakterien.

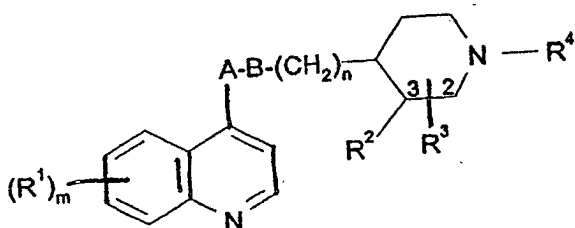
[0311] Die übrigen Verbindungen E21 bis E79 zeigten eine MIC von weniger als oder gleich $16 \mu\text{g/ml}$ gegen eine oder mehr aus einem Bereich gram-positiver und gram-negativer Bakterien.

[0312] Die folgenden Verbindungen zeigten eine MIC von weniger als $100 \mu\text{g/ml}$ gegen bestimmte der vorstehend aufgeführten Organismen:

E2, E3, E5, E7, E9, E13, E14, E17, E18, E20 und die Verbindungen 92–101 und 104–125 der Tabelle 1.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditions- oder quartären Ammoniumsalzes oder N-Oxids davon



(I)

wobei: m 1 oder 2 ist;

R^1 jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe, ein gegebenenfalls durch einen (C_{1-6}) -Alkoxy-, Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinorest, gegebenenfalls N-substituiert durch einen oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylreste, einen $\text{NH}_2\text{CO-}$, Hydroxy-, Thiol-, (C_{1-6}) -Alkylthio-, Heterocyclylthio-, Heterocyclyloxy-, Arylthio-, Aryloxy-, Acylthio-, Acyloxy- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonyloxyrest substituiertes (C_{1-6}) -Alkoxyrest; ein (C_{1-6}) -Alkoxy-substituierter (C_{1-6}) -Alkylrest; ein Halogenatom; ein (C_{1-6}) -Alkyl-; (C_{1-6}) -Alkylthio-; Nitro-; Azido-; Acyl-; Acyloxy-; Acylthio-; (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl-; (C_{1-6}) -Alkylsulfoxid-; Arylsulfonyl-; Arylsulfoxidrest oder ein gegebenenfalls durch einen oder zwei (C_{1-6}) -Alkyl-, Acyl- oder (C_{1-6}) -Alkylsulfonylreste N-substituierter Amino-, Piperidyl-, Guanidino- oder Amidinorest ist;

R^2 entweder ein Wasserstoffatom ist; und

R^3 sich in der 2- oder 3-Position befindet, und ein Wasserstoffatom oder ein (C_{1-6}) -Alkyl- oder (C_{2-6}) -Alkenylrest ist, gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten substituiert, ausgewählt aus:

einem Thiol-; Halogen-; (C_{1-6}) -Alkylthio-; Trifluormethyl-; Azido-; (C_{1-6}) -Alkoxy-carbonyl-; (C_{1-6}) -Alkyl-carbonyl-; (C_{2-6}) -Alkenyloxy-carbonyl-; (C_{2-6}) -Alkenyl-carbonylrest; einem gegebenenfalls durch einen (C_{1-6}) -Alkyl-, (C_{2-6}) -Al-

kenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxy-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonyl- oder Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl- oder (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonylrest substituiert ist, substituierten Hydroxyrest, einem gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxy-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-, (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl- oder Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest substituiert ist, mono- oder disubstituierten Aminorest; einem Aminocarbonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl-, Aminocarbonyl-(C₁₋₆)-alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyloxy-carbonyl- oder (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonylrest substituiert ist, und gegebenenfalls weiterhin durch einen (C₁₋₆)-Alkyl-, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl-, Aminocarbonyl-(C₁₋₆)-alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest substituiert ist; einem Oxo-; (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-; (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl-; oder Aminosulfonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₂₋₆)-Alkenylrest substituiert ist; oder R³ sich in der 3-Position befindet, und R² und R³ zusammen ein zweiwertiger Rest

=CR⁵¹R⁶¹ sind, wobei R⁵¹ und R⁶¹

unabhängig voneinander aus H, einem (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, Aryl-(C₁₋₆)-alkyl- und Aryl-(C₂₋₆)-alkenylrest ausgewählt sind, wobei jede Alkyl- oder Alkenyleinheit gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste, ausgewählt aus den vorstehend für Substituenten an R³ genannten, substituiert ist;

R⁴ ein Rest -CH₂-R⁵ ist, wobei R⁵ ausgewählt ist aus:

einem (C₃₋₁₂)-Alkyl-; Hydroxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-; (C₁₋₁₂)-Alkoxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-; (C₁₋₁₂)-Alkanoyloxy-(C₃₋₁₂)-alkyl-; (C₃₋₆)-Cycloalkyl-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem Hydroxy-, (C₁₋₁₂)-Alkoxy- oder (C₁₋₁₂)-Alkanoyloxy-(C₃₋₆)-cycloalkyl-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem Cyano-(C₃₋₁₂)-alkyl-; (C₂₋₁₂)-Alkenyl-; (C₂₋₁₂)-Alkyl-; Tetrahydrofuryl-; Mono- oder Di-(C₁₋₁₂)-alkylamino-(C₃₋₁₂)-alkyl-; Acylamino-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem (C₁₋₁₂)-Alkyl- oder Acyl-aminocarbonyl-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem Mono- oder Di-(C₁₋₁₂)-alkylamino-(hydroxy)-(C₃₋₁₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-(C₁₋₂)-alkyl-, Phenoxy-(C₁₋₂)-alkyl- oder Phenyl-(hydroxy)-(C₁₋₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Diphenyl-(C₁₋₂)-alkylrest; einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-(C₂₋₃)-alkenylrest; einem gegebenenfalls substituierten Benzoyl- oder Benzoylmethylrest; einem gegebenenfalls substituierten Heteroaryl-(C₁₋₂)-alkylrest und einem gegebenenfalls substituierten Heteroaroyl- oder Heteroaroylmethylrest; oder R⁴ eine 3-Benzoylpropyl- oder 3-(4-Fluorbenzoyl)propylgruppe ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

A ein Rest NR¹¹, O, S(O)_x oder CR⁶R⁷ ist und B ein Rest NR¹¹, O, S(O)_x oder CR⁸R⁹ ist, wobei x 0, 1 oder 2 ist und wobei:

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus: H; einem Thiol-; (C₁₋₆)-Alkylthio-; Halogen-; Trifluormethyl-; Azido-; (C₁₋₆)-Alkyl-; (C₂₋₆)-Alkenyl-; (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-; (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-; (C₂₋₆)-Alkenyloxy-carbonyl-; (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonylrest; einem gegebenenfalls mit entsprechenden Substituenten wie in R³ substituierten Hydroxy-, Amino- oder Aminocarbonylrest; einem (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl-; (C₂₋₆)-Alkenylsulfonyl- oder (C₁₋₆)-Aminosulfonylrest, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist;

oder R⁶ und R⁸ zusammen eine Bindung bedeuten und R⁷ und R⁹ wie vorstehend definiert sind;

oder R⁶ und R⁸ zusammen eine Gruppe -O- bedeuten und R⁷ und R⁹ beide ein Wasserstoffatom sind;

oder R⁶ und R⁷ oder R⁸ und R⁹ zusammen einen Oxorest bedeuten;

und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander H, ein Trifluormethyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-, Aminocarbonylrest ist, wobei der Aminorest gegebenenfalls durch einen (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkenyloxy-carbonyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist, und gegebenenfalls weiterhin durch einen (C₁₋₆)-Alkyl- oder (C₁₋₆)-Alkenylrest substituiert ist; wobei:

„heterocyclisch“ wie hierin verwendet ein aromatischer oder nichtaromatischer, einzelner oder kondensierter Ring ist, welcher bis zu vier Heteroatome in jedem Ring, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält, und 4 bis 7 Ringatome aufweist, wobei die Ringe unsubstituiert oder mit bis zu drei Resten, ausgewählt aus einem Amino-, Halogen-, (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Halogen-(C₁₋₆)-alkyl-, Hydroxy-, Carboxy-, Carboxysalz-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-(C₁₋₆)-alkyl-, Aryl- und Oxoresten unsubstituiert oder substituiert ist, und wobei jeder Aminorest, welcher einen Teil eines einzelnen oder kondensierten, nichtaromatischen, heterocyclischen Rings, wie vorstehend definiert, bildet, gegebenenfalls durch einen Hydroxy-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Thiol-, (C₁₋₆)-Alkylthio-, Halogen-, Trifluormethyl-, Acyl- oder (C₁₋₆)-Alkylsulfonylrest substituierten (C₁₋₆)-Alkylrest substituiert ist;

„Heteroaryl“ ein aromatischer, heterocyclischer Rest wie vorstehend definiert ist; „Aryl“ ein Phenyl- oder Naphthylrest ist, jeweils gegebenenfalls durch bis zu fünf Reste substituiert, ausgewählt aus Halogen-, Mercapto-, (C₁₋₆)-Alkyl-, Phenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy-, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl-, Mercapto-(C₁₋₆)-alkyl-, Halogen-(C₁₋₆)-alkyl-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Carboxy-, (C₁₋₆)-Alkyl-carbonyloxy-, (C₁₋₆)-Alkoxy-carbonyl-, Formyl- oder (C₁₋₆)-Alkyl-carbonylresten;

„Acyl“ ein (C₁₋₆)-Alkoxycarbonyl-, Formyl- oder (C₁₋₆)-Alkylcarbonylrest ist; mit der Maßgabe, dass A und B nicht beide aus NR¹¹, O und S(O)_x ausgewählt sein können und, falls ein Rest aus A und B eine Gruppe CO ist, der andere nicht CO, O oder S(O)_x ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Säugetieren.

2. Verbindung der Formel (IA), welche eine Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert ist, wobei R³ ein gegebenenfalls an dem/den Hydroxyrest(en) substituierter Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl- oder 1,2-Dihydroxy-(C₂₋₆)-alkylrest ist.

3. Verbindung der Formel (IB), welche eine Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert ist, wobei mindestens ein Rest R¹ ein gegebenenfalls durch einen N-substituierten Amino-, Guanidino- oder Amidinorest substituierter (C₂₋₆)-Alkoxyrest oder ein mit einem Piperidylrest substituierter (C₁₋₆)-Alkoxyrest ist, A eine Gruppe CH₂, CHOH, CH(NH₂), C(Me)(OH) oder CH(Me) ist und B eine Gruppe CH₂, CHOH oder CO ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei sich R¹ in der 6-Position des Chinolinkerns befindet, und ein Methoxy-, Amino-(C₃₋₅)-alkyloxy-, Nitro- oder Fluorrest ist, und m 1 ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 4, wobei R³ ein (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₁₋₆)-Alkenyl- oder ein gegebenenfalls substituierter 1-Hydroxy-(C₁₋₆)-alkylrest ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei R³ ein Hydroxymethyl-, 1-Hydroxyethyl- oder 1,2-Dihydroxyethylrest ist, wobei der 2-Hydroxyrest gegebenenfalls durch einen Alkylcarbonyl- oder Aminocarbonylrest substituiert ist, wobei der Aminorest gegebenenfalls substituiert ist.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 6, wobei sich R³ in der 3-Position befindet.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 7, wobei A eine Gruppe NH, NCH₃, O, CH₂, CHOH, CH(NH₂), C(Me)(OH) oder CH(Me) ist und B eine Gruppe CH₂, CHOH, CO oder S ist, oder A ein Rest CR⁶R⁷ und B ein Rest CR⁸R⁹ ist und R⁶ und R⁸ zusammen -O- bedeuten und R⁷ und R⁹ beide ein Wasserstoffatom bedeuten, und n 0 oder 1 ist.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei:

A eine Gruppe NH ist, B eine Gruppe CO ist, und n 1 oder 0 ist;

A eine Gruppe O ist, B eine Gruppe CH₂ ist, und n 1 oder 0 ist;

A eine Gruppe CH₂ oder CH₂OH ist, B eine Gruppe CH₂ ist, und n 1 oder 0 ist;

A eine Gruppe NCH₃, CH(NH₂), C(Me)(OH) oder CH(Me) ist, B eine Gruppe CH₂ ist, und n 1 ist;

A ein Rest CR⁶R⁷ und B ein Rest CR⁸R⁹ ist, und R⁶ und R⁸ zusammen -O- bedeuten, und R⁷ und R⁹ beide ein Wasserstoffatom sind, und n 1 ist.

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 9, wobei R⁴ ein (C₅₋₁₀)-Alkyl-, ein unsubstituierter Phenyl-(C₂₋₃)-alkyl- oder ein unsubstituierter Phenyl-(C₃₋₄)-alkenylrest ist.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 10, wobei R⁵ an den α- und, falls angebracht, β-Positionen unverzweigt ist.

12. Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, ausgewählt aus:

[3R,4R]-3-Ethyl-1-hexyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-hexyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-octyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-octyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-decyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-decyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-dodecyl-4-[3-oxo-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-dodecyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-cinnamyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

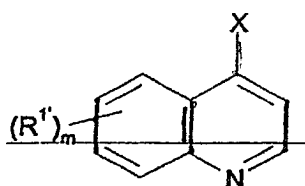
[3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

[3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[5-aminopentyloxy]-chinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-[2-amino-2-oxo-1,1-dimethyl]ethoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-aminochinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-azidochinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-hydroxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-propyloxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(5-aminopentyloxy)-chinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-(2-phenoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3S,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-acetoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(3-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-(2-phenylethyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-(3-phenylpropyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 Heptyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)prop-2-enyl]piperidin;
 1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-azido-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)butyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-acetamido-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(2-(R,S)-hydroxypropyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S),2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-aminocarbonyloxyethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-(1-(R,S)-2-dihydroxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)oxy)methyl]piperidin;
 [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-oxyethyl]piperidin;
 1-Heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)oxymethyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)methylthiomethyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-ethenyl-4-[(6-methoxychinolin-4-yl)carbonylamino)methyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]propionamid;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]propylamin;
 [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]acetamid;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-piperidin-4-[N-(6-methoxychinolin-4-yl)]ethylamin;
 [3R,4S]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin;
 1-Heptyl-4-[2-(R,S)-hydroxy-2-(6-methoxy-4-chinolinyl)ethyl]piperidin;
 [3S,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]piperidin;
 N-(6-Methoxy-4-chinolinyl)-1-heptyl-4-piperidincarboxamid;
 (3Z)-(4R)-3-Ethyliden-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4S]-1-Cinnamyl-4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-oxyethyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-(2-Acetoxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-{2-hydroxyethyloxy}chinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-(Ethylaminocarbonyloxyethyl)-1-heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethenyl-1-heptyl-4-[3-(R,S)-aminocarbonylamino-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(4-aminobutyloxy)-chinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R)- und 1-(S)-hydroxy-2-methoxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R)- und 1-(S)-hydroxy-2-methylthioethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-(5-Methylhexyl)-3-(1-(R)- und 1-(S),2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(3-aminopropyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(2-aminoethyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(3-guanidinopropyl)oxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[3-(6-(piperidin-4-yl)methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;

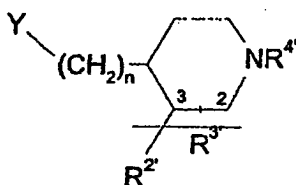
[3R,4S]-1-Heptyl-3-vinyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-(R,R)-oxiran-2-ylmethyl]piperidin;
 [3R,4S]-1-Heptyl-4-[(2S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpiperidin;
 [3R,4S]-1-Heptyl-3-vinyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-(S,S)-oxiran-2-ylmethyl]piperidin;
 [3R,4S]-3-Ethyl-1-heptyl-4-[2-(S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4S]-1-Heptyl-4-[N-methyl-N-(6-methoxychinolin-4-yl)-aminoethyl]-3-vinylpiperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-(1-(R,S)-hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-Heptyl-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4R]-1-(6-Methylheptyl)-3-(1-(R)- und 1-(S)-2-dihydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin;
 [3R,4S]-1-Heptyl-4-[(2S)-hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-(2-hydroxyethyl)piperidin;
 [3R,4S]-1-Heptyl-3-aminocarbonyloxymethyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin und
 [3R,4R]-1-Heptyl-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-3-(2-carbamoyl-ethyl)piperidin;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat einer der vorstehend genannten Verbindungen.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon nach Anspruch 2, 3 oder 12, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V):



(IV)



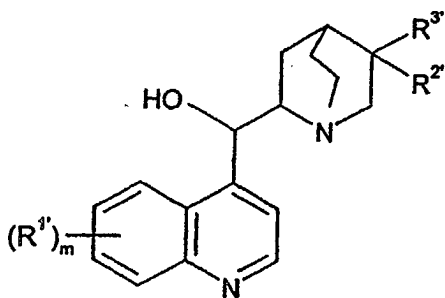
(V)

wobei m, n, R¹, R², R³ und R⁴ wie in Formel (I) definiert sind, und X und Y nachstehende Kombinationen sein können:

- (i) X ist M und Y ist CH₂CO₂R^x
- (ii) X ist CO₂R^y und Y ist CH₂CO₂R^x
- (iii) ein Rest aus X und Y ist CH=SPH₂ und der andere ist CHO
- (iv) X ist CH₃ und Y ist CHO
- (v) X ist CH₃ und Y ist CO₂R^x
- (vi) X ist CH₂CO₂R^y und Y ist CO₂R^x
- (vii) X ist CH=PR^z₃ und Y ist CHO
- (viii) X ist CHO und Y ist CH=PR^z₃
- (ix) X ist ein Halogenatom und Y ist CH=CH₂
- (x) ein Rest aus X und Y ist COW und der andere ist NHR¹¹
- (xi) ein Rest aus X und Y ist (CH₂)_p-V und der andere ist (CH₂)_qNHR¹¹, (CH₂)_qOH, (CH₂)_qSH oder (CH₂)_qSCOR^x, wobei p + q = 1
- (xii) ein Rest aus X und Y ist CHO und der andere ist NHR¹¹
- (xiii) ein Rest aus X und Y ist OH und der andere ist -CH=N₂

wobei V und W Abgangsgruppen sind, R^x und R^y (C₁₋₆)-Alkylreste sind und R^z ein Aryl- oder (C₁₋₆)-Alkylrest ist;

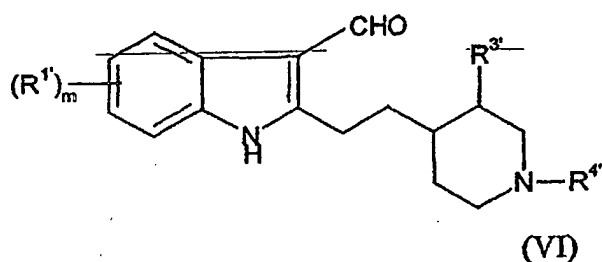
(b) Umlagern einer Verbindung der Formel (II):



(II)

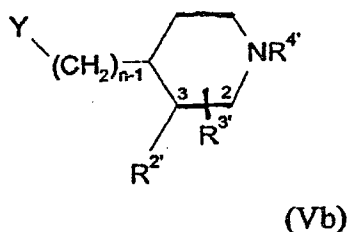
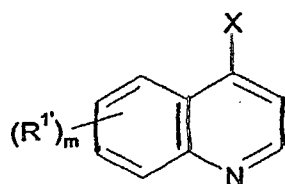
um eine Verbindung der Formel (III) zu ergeben, welche eine Verbindung der Formel (I) ist, wobei sich R³ in 3-Position befindet, n 1 ist, A-B COCH₂ oder ein disubstituiertes Epoxid ist und R² H ist, und nachfolgend gegebenenfalls Reduzieren zu einer Verbindung der Formel (VII), welche eine Verbindung der Formel (I) ist, wobei n 1 ist, A-B CHOHCH₂ oder CH₂CHOH ist und R² H ist;

(c) Photooxidieren einer Verbindung der Formel (VI):



oder

(d) Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (Vb):



wobei m , n , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie in Formel (I) definiert sind, X CH_2NHR^{11} ist und Y CHO oder COW ist, oder X CH_2OH ist und Y $-CH=N_2$ ist;

wobei R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 oder dazu umwandelbare Reste sind, und nachfolgend gegebenenfalls oder falls notwendig Umwandeln von R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , Umwandeln von A-B in einen anderen Rest A-B, gegenseitiges Umwandeln von R^{11} , R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 und Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Derivates davon.

14. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 2, 3 oder 12 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen