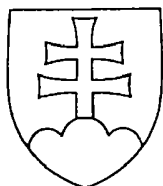


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 3. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9901117-3, 9902194-1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **26. 3. 1999**
10. 6. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE, SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE00/00563**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/58305**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1182-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D401/12,
C07D401/06,
C07D211/14,
C07D211/22,
A61K 31/445,
A61P 11/00,
A61P 19/00,
A61P 31/00**

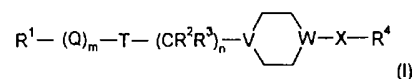
(71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Baxter Andrew, Loughborough, Leisc., GB;
Brough Stephen, Loughborough, Leisc., GB;
Kindon Nicholas, Loughborough, Leisc., GB;
McInally Thomas, Loughborough, Leisc., GB;
Roberts Bryan, Loughborough, Leisc., GB;
Thom Stephen, Loughborough, Leisc., GB;**

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Modulátory chemokínovej aktivity, spôsoby ich prípravy, farmaceutické kompozície s ich obsahom a ich použitie v terapii**

(57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹, m, Q, T, n, R², R³, V, W, X a R⁴ majú význam podľa špecifikácie, postupy na ich prípravu, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú, a ich použitie v terapii.



Modulátory chemokínovej aktivity, spôsoby ich prípravy, farmaceutické kompozície s ich obsahom a ich použitie v terapii

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka modulátorov chemokínovej aktivity, spôsobov ich prípravy, farmaceutických kompozícií s ich obsahom a ich použitia v terapii.

Doterajší stav techniky

Chemokíny hrajú významnú úlohu pri imunitných a zápalových reakciách pri rôznych chorobách a poruchách vrátane astmy a alergických chorôb ako aj autoimunitných patológiách, ako je napríklad reumatoidná artritída a ateroskleróza. Tieto malé vylučované molekuly sú rastúcou superrodinou 8 – 14 kDa proteínov charakterizovaných konzervovaným štvorcysteínovým motívom. Superrodinu chemokínov možno rozdeliť na dve hlavné skupiny vykazujúcu charakteristické štruktúrne motívy, rodiny Cys-X-Cys (C-X-C) a Cys-Cys (C-C). Tie sa rozdeľujú na základe jedinej aminokyselinovej inzercie medzi NH-proximálnym párom cysteínových zvyškov a podobnosti sekvencie.

Chemokíny C-X-C zahŕňajú niekoľko potentných chemoatraktantov a aktivátorov neutrofilov, ako je interleukín-8 (IL-8) a neutrofil aktivujúci peptid 2 (NAP-2).

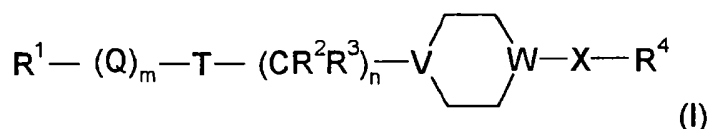
Medzi chemokíny C-C patria potentné chemoatraktanty monocytov a lymfocytov ale nie neutrofily ako ľudské monocytové chemotaktické proteíny 1 – 3 (MCP-1, MCP-2 a MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxín a makrofágové zápalové proteíny 1 α a 1 β (MIP-1 α a MIP-1 β).

Štúdie ukázali, že pôsobenie chemokínov sprostredkujú podrodiny receptorov viazaných na proteín G, medzi ktorými sú receptory označené CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 a CXCR4. Tieto receptory predstavujú dobré ciele pre vývoj liečiv, keďže prostriedky, ktoré modulujú tieto receptory, by boli užitočné pri liečbe porúch a chorôb ako sú tie, ktoré sú uvedené vyššie.

Isté piperidinylové deriváty a piperazinylové deriváty sú známe z patentov USA č. 3 787 419, 4 559 349 a 5 210 086 na použitie ako látky utlmujúce centrálnu nervovú sústavu, antipsychotické prostriedky a ako antagonisti α_1 -adrenoreceptora.

Podstata vynálezu

V súlade s predloženým vynálezom sa uvádza modulátor chemokínovej aktivity všeobecného vzorca I



kde:

R^1 predstavuje C_1 - C_{12} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: kyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyltio a C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, alebo

R^1 predstavuje 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až dva kruhové atómy uhlíka, ktoré tvoria karbonylové skupiny a ktoré môžu obsahovať až 4 kruhové heteroatómy nezávisle vybrané spomedzi dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruhový systém je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, kyano, nitro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^5R^6$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkyltio C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, $-C(O)NR^7R^8$, sulfónamido ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), (di) C_1 - C_6 alkylsulfónamido, fenyl, fenylamino, nitrofenyl, pyridyl, pyridyltio, benzodioxanyl, tienyl, furanyl a $C(O)R^9$ -substituovaný C_1 - C_6 alkyl alebo C_1 - C_6 alkoxy;

m je 0 alebo 1;

Q predstavuje skupinu OCH_2 , C_1 - C_4 alkylén alebo C_2 - C_4 alkenylén;

T predstavuje skupinu C(O)NH , alebo keď m je 0, T môže okrem toho predstavovať väzbu alebo skupinu NH, alebo keď m je 1 a Q predstavuje C_1 - C_4 alkylén, T môže okrem toho predstavovať skupinu NH;

n je 1, 2, 3 alebo 4;

každé R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_4 alkyl;

každé R^3 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1-C_4 alkyl;

V predstavuje atóm dusíka;

W predstavuje atóm dusíka alebo skupinu CH;

X predstavuje atóm kyslíka alebo skupinu C(O), CH(OH), NH alebo N(C_1-C_6 alkyl), za predpokladu, že keď W predstavuje atóm dusíka, potom X predstavuje C(O);

R^4 predstavuje fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, amino, nitro, kyano, sulfonyl ($-SO_3H$), sulfónamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy a C_1-C_6 alkylsulfonyl;

R^5 a R^6 každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1-C_6 alkyl alebo hydroxy C_1-C_6 alkyl, alebo R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh;

R^7 a R^8 každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo skupinu C_1-C_6 alkyl;

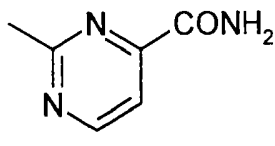
R^9 predstavuje hydroxyl alebo $-NR^7R^8$;

s výhradami, že

(a) keď m je 0, T je CONH, n je 2, 3 alebo 4 a R^2 aj R^3 predstavuje vodík, W je CH, X je C(O) alebo CH(OH) a R^1 predstavuje substituovaný 3- až 10-členný nenasýtený kruhový systém, potom jeden alebo viacero substituentov v kruhovom systéme nezahŕňa hydroxyl, halogén, C_1-C_6 alkoxy alebo C_1-C_6 haloalkoxy, a

(b) keď W je N, X je C(O), R^4 predstavuje 3-trifluórmetylphenyl, m je 0 a T je väzba, potom R^1 a $(CR^2R^3)_n$ vzaté spolu nepredstavujú C_1-C_6 alkyl, a

(c) keď W je CH, X je O, n je 2 alebo 3 a R^2 aj R^3 predstavuje vodík, m je 0 a T je NH, potom R^1 nepredstavuje skupinu



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

V kontexte predloženej špecifikácie môže byť alkylový substituent alebo alkylové zoskupenie v substituentoch lineárne alebo rozvetvené. Ďalej alkylové zoskupenia v substituentoch dialkylamino, di(hydroxyalkyl)amino alebo dialkylsulfonamido môžu byť rovnaké alebo rôzne.

R^1 predstavuje C_1 - C_{12} , s výhodou C_1 - C_{10} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými (napr. jedným, dvoma, troma alebo štyrmi) substituentmi nezávisle vybranými z nasledujúcich: kyano, hydroxyl, C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxy (napr. metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy alebo hexoxy), C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkyltio (napr. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- alebo hexyltio) a C_1 - C_6 , s výhodou C_1 - C_4 alkoxykarbonyl (napr. metoxy-, etoxy-, propoxy-, butoxy-, pentoxy- alebo hexoxykarbonyl), alebo

R^1 predstavuje 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruhový systém obsahujúci až dva kruhové atómy uhlíka, ktoré tvoria karbonylové skupiny, a obsahujúci až 4 kruhové heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruhový systém je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými (napr. jedným, dvoma, troma alebo štyrmi) substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén (fluór, chlór, bróm alebo jód), kyano, nitro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl (napr. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl alebo hexyl), C_3 - C_6 cykloalkyl (cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl), C_1 - C_6 alkoxy (napr. metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy alebo hexoxy), C_1 - C_6 alkoxykarbonyl (napr. metoxy-, etoxy-, propoxy-, butoxy-, pentoxy- alebo hexoxykarbonyl), C_1 - C_6 haloalkyl (napr. trifluórmetyl), C_1 - C_6 haloalkoxy (napr. trifluórmetoxi), $-NR^5R^6$, C_3 - C_6 cykloalkylamino (cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- alebo cyklohexylamino), C_1 - C_6 alkyltio (napr. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- alebo hexyltio), C_1 - C_6 alkyltio C_1 - C_6 alkyl (napr. metyltiometyl), C_1 - C_6 alkylkarbonylamino (napr. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- alebo hexylkarbonylamino), $-C(O)NR^7R^8$, sulfónamido ($-SO_2NH_2$), (di) C_1 - C_6 alkylsulfónamido (napr. (di)metylsulfónamido alebo (di)etylsulfónamido), fenyľ,

fenylamino, nitrofenyl, pyridyl, pyridyltio, benzodioxanyl, tienyl, furanyl a $C(O)R^9$ -substituovaný C_1 - C_6 alkyl alebo C_1 - C_6 alkoxy, pričom alkyl a alkoxy má vyššie uvedený význam.

3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruhový systém v skupine R^1 môže byť monocyklický alebo polycyklický obsahujúci 2 alebo viac kondenzovaných kruhov, príkladmi ktorých sú cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, norbornylenyl, adamantyl, piperidyl, fenyl, naftyl, naftiridiny, 1,3-benzodioxolyl, pyrazolyl, furanyl, pyridyl, tienyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, chromonyl, imidazolyl, chinoliny, izochinoliny, benzimidazolyl, pyrimidiny, pyrazolopyrimidiny, tienopyrimidiny, tiazolopyrimidiny, pyrimidíndión, pyraziny, pyridaziny, puriny, chinoxaliny, tiazolyl, izotiazolyl a 2,4-dioxo-3,4-dihydro-chinazoliny.

R^1 s výhodou predstavuje C_1 - C_{10} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: kyano, hydroxyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkyltio a C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, alebo

R^1 predstavuje 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruhový systém obsahujúci až dva kruhové atómy uhlíka, ktoré tvoria karbonylové skupiny, a obsahujúci až 4 kruhové heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruhový systém je voliteľne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, kyano, nitro, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, $-NR^5R^6$, C_3 - C_6 cykloalkylamino, C_1 - C_4 alkyltio, C_1 - C_4 alkyltio- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkylkarbonylamino, $-C(O)NR^7R^8$, fenyl, fenylamino, nitrofenyl, pyridyl, pyridyltio, benzodioxanyl, tienyl, furanyl a $C(O)R^9$ -substituovaný C_1 - C_4 alkyl alebo C_1 - C_4 alkoxy.

Q s výhodou predstavuje skupinu OCH_2 , C_1 - C_3 alkylén alebo C_2 - C_3 alkenylén.

Každé R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, propyl, izopropyl alebo butyl) a je to najmä atóm vodíka.

Každé R^3 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkyl (napr. metyl, etyl, propyl, izopropyl alebo butyl) a je to najmä atóm vodíka.

n je s výhodou 2 alebo 3.

X s výhodou predstavuje atóm kyslíka alebo skupinu C(O) alebo NH.

R⁴ predstavuje fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými (napr. jedným, dvoma, tromi alebo štyrmi) substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény (fluór, chlór, bróm alebo jód), amino, nitro, kyano, sulfonyl (-SO₃H), sulfónamido (-SO₂NH₂), C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ alkyl (napr. metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl alebo hexyl), C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ haloalkyl (napr. trifluórmetyl), C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ haloalkoxy (napr. trifluórmetoxy) a C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄, alkylsulfonyl (napr. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- alebo hexylsulfonyl).

R⁴ s výhodou predstavuje fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, najmä atómami chlóru.

R⁵ a R⁶ každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ alkyl alebo hydroxyC₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ alkyl, alebo R⁵ a R⁶ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh. Alkyl môže byť v každom prípade napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl alebo hexyl. V hydroxyalkylovej skupine môže byť hydroxyl pripojený na akýkoľvek vhodný atóm uhlíka alkylu.

R⁷ a R⁸ každé nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C₁-C₆, s výhodou C₁-C₄ alkyl (napr. metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl alebo hexyl). R⁷ a R⁸ každé nezávisle s výhodou predstavujú atóm vodíka alebo metyl.

R⁹ predstavuje hydroxyl alebo s výhodou skupinu -NR⁵R⁶.

Medzi osobitne výhodné zlúčeniny podľa vynálezu patria:

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-etoxybenzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-izopropoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-etoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid,
 3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-hydroxybenzamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]benzamid
 hydrochlorid,
 2-[3-{2-[4-(4-Fluórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinazolinyl]-
 N,N-dimetylacetamid hydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid,
 3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}benzamid,
 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-
 oxoetoxy]benzamid hydrochlorid,
 N~7~{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-2,7-
 diamín,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-9-metyl-9H-purín-6-amín,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzotiazol-2-amín,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzoxazol-2-amín,
 6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-pyrazínamín,
 6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-pyridazínamín,
 6-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-
 pyrimidíndión,
 N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metyl-propyl}-4-metyl-benzamid,
 hydrochloridová soľ,
 N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidin-1-ylmetyl]-2-metylpropyl}-3-metoxybenzamid,
 hydrochloridová soľ,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlóranilino)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid dihydrochlorid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N-(3-metoxybenzyl)amín dihydrochlorid,
 3-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metoxy-2,4(1H,3H)-chinazolíndión,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-dinitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-jódbenzamid,
 4-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 4-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid,
 3-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid,
 2,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-jódbenzamid,
 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-5-(trifluórmetyl)benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid,
 3,5-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetyl)benzamid,
 3-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 2-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,
 3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-difluórbenzamid,
 2,3-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)nikotínamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-6-(trifluórmetyl)benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-difluórbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-tiofénkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-chinoxalínkarboxamid,
 Metyl 4-({2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-4-oxobutanoát,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklobutánkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxycetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklohexánkarboxamid,
 (E)-N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid,
 2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}nikotínamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklopentánkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid,
 4-(terc-Butyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-kyanobenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)nikotínamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)-1,3-tiazol-4-karboxamid,
 N~2~Cyklopropyl-N~4~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-pyrimidíndiamín,
 2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny]amino]-1-etanol,

2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny](metyl)amino]-1-
etanol,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínámín,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

2-Chlór-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,6-
pyrimidíndiamín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fenyl-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~4~,N~4~,6-trimetyl-2,4-
pyrimidíndiamín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~4~-Cyklopropyl-N~2~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-
pyrimidíndiamín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}[1,8]naftyridín-2-amín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(3-pyridiny)-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,6-dimetoxi-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(3-furyl)-2-pyrimidínámín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-
amín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1H-purín-6-amín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín,

N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín,

N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-tiofénkarboxamid,

N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-chinoxalínkarboxamid,

N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid,

N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}cyklohexánkarboxamid,

(E)-N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid,

N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid,

(E)-N~2~-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(4-nitrofenyl)-2-propénamid,

2-(1-Adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-fluór-4,5-dimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl){1-[2-(izobutylamino)etyl]-4-piperidiny}metanón,
 4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4-etylhexánnitril,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimetyloktyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
 [1-(2-[(5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(3-nitro-4-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl){1-[2-[(5-(3-nitrofenyl)-2-furyl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny}metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(5-nitro-2-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,
 6-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-2-(metylsulfanyl)nikotinonitril,
 {1-[2-[(5-Chlór-1-metyl-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny}(4-chlórfenyl)metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(3-(metylsulfanyl)butyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(4-fenyl-4-piperidiny)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
 Etyl 3-[(2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]cyklohexánkarboxylát,
 N-4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]fenyl}acetamid,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,5-difluórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-pyridinyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[(3-metyl-2-tienyl)metyl]amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-metoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
 3-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4H-chromen-4-ón,

[1-(2-[[5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2,6-dichlór-4-pyridiny]metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[5-etyl-2-tienyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2-chlór-3-chinolinyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[6-metyl-2-pyridiny]metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-chinolinyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 4-[[2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]amino)metyl]-1,5-dimetyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(4-pyridiny]metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3,5-difluórbenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (1-{2-[(2-Chlór-6-fluórbenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,
 [1-(2-[[4-Bróm-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,
 3-[[2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]amino)metyl]-6,7-dimetyl-4H-chromen-4-ón,
 Kyselina 2-{2-[[2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]amino)metyl]-4-nitrofenoxy}octová,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 (4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2,4-dimetoxy-5-pyrimidinyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(metylamino)benzamid,
 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxy-4-metylbenzamid,
 3-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzodioxol-5-karboxamid,
 4-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluór-4-metoxybenzamid,
 5-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metyl-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,5-dimetyl-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxý-1-benzofurán-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-metoxý-1-benzofurán-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-fluórfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metoxýfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metylfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metylfenyl)acetamid,
 2-(3-Brómfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 2-(2-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 2-(4-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(trifluórmetyl)fenyl]acetamid,
 2-(3-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dimetoxýfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metoxýfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dichlórfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-fluór-4-metoxýfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-etoxyfenyl)acetamid,
 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metylfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-difluórfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metoxýfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fenylbutánamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenylpropánamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(3-metoxýfenyl)propánamid,
 2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid,
 2-(Acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-pyridiny)-1,3-tiazol-4-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1H-imidazol-4-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Chlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxýbenzamid, hydrochloridová soľ,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-
 amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,6-dimetoxy-4-pyrimidínamín,
 N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-
 pyrimidíndiamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-
 pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-6-(trifluórmetyl)-4-
 pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxy-2-(metylsulfanyl)-4-
 pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-
 pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxy-2-metyl-4-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(etylsulfanyl)-6-metyl-4-
 pyrimidínamín,
 N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,4-
 pyrimidíndiamín,
 2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidiny]amino]-1-
 etanol,
 2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidiny](metyl)amino]-
 1-etanol,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,
 N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín,
 N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-
 pyrimidíndiamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-fenyl-2-pyrimidínamín,
 N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-fluór-2,4-pyrimidíndiamín,
 N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~,N~4~,6-trimetyl-2,4-
 pyrimidíndiamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínamín,
 N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,
 N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~,6-dimetyl-2,4-
 pyrimidíndiamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}[1,8]naftyridín-2-amín,
 2-[[2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny]amino]-1-
 etanol,
 2-[[2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny](metyl)amino]-
 1-etanol,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-pyridiny)-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-tienyl)-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4,6-dimetoxy-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-furyl)-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(2-tienyl)-2-pyrimidínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1H-purín-6-amín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín,
 N~7~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-
 2,7-diamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-9-metyl-9H-purín-6-amín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,
 5-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,
 6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-pyridínamín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzotiazol-2-amín,
 N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amín,
 6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrazínamín,
 6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-3-pyridazínamín,
 6-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-
 pyrimidíndión,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,6-dimetoxy-4-pyrimidínamín,
 N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-
 pyrimidíndiamín,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-pyrimidínamín,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxy-2-(metylsulfanyl)-4-
 pyrimidínamín,

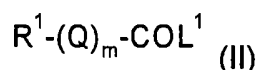
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxý-2-metyl-4-pyrimidínamin a

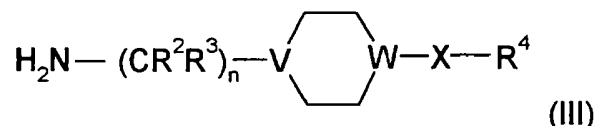
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-N~2~-feryl-2,4-pyrimidíndiamín.

Predložený vynález ďalej poskytuje spôsob na prípravu zlúčeniny vzorca (I), ktorý obsahuje nasledujúce kroky:

(i) keď T predstavuje skupinu C(O)NH, reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca II

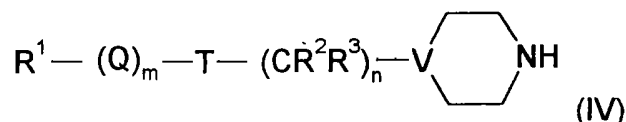


kde L^1 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. hydroxyl alebo halogenid, napríklad chlorid) a R^1 , m a Q majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca III

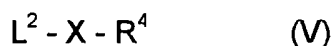


alebo jej kyselinovou adičnou soľou (napr. trifluóracetát), kde n, R^2 , R^3 , V, W, X a R^4 majú význam podľa vzorca I; alebo

(ii) keď T predstavuje skupinu C(O)NH a W predstavuje atóm dusíka, reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde R^1 , m, Q, T, n, R^2 , R^3 a V majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca V



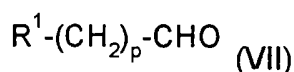
kde L^2 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. atóm halogénu) a X a R^4 majú význam podľa vzorca I; alebo

(iii) keď T predstavuje skupinu NH a m je 0, reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI



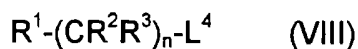
kde L^3 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. atóm halogénu) a R^1 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca III s významom podľa vyššie uvedeného bodu (i); alebo

(iv) keď T predstavuje skupinu NH, m je 1 a Q predstavuje C_1 - C_4 alkylén, reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VII

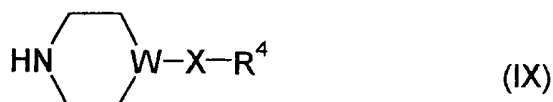


kde p je 0, 1, 2 alebo 3 a R^1 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca III s významom podľa vyššie uvedeného bodu (i); alebo

(v) keď T predstavuje väzbu a m je 0, reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



kde L^4 predstavuje odchádzajúcu skupinu ako atóm halogénu (napr. chlór) a n, R^1 , R^2 a R^3 majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca IX

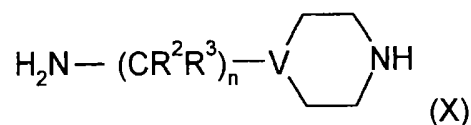


kde W, X a R^4 majú význam podľa vzorca I;

a voliteľne po (i), (ii), (iii), (iv) alebo (v) konverzia zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I a/alebo vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu zlúčeniny vzorca I.

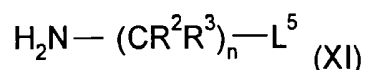
Spôsoby podľa vynálezu možno prakticky uskutočniť v rozpúšťadle, napr. organickom rozpúšťadle ako dimetylformamid alebo dichlórmetán, pri teplote napríklad 15 °C alebo vyššej, napríklad pri teplote od 20 do 100 °C.

Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje atóm dusíka, možno pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X



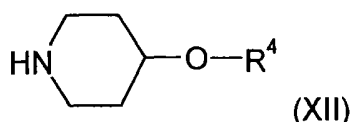
v ktorom n , R^2 , R^3 a V majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca V s vyššie uvedeným významom.

Zlúčeniny vzorca X možno pripraviť reakciou piperazínu so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde L^5 predstavuje atóm halogénu, napríklad atóm brómu, a n , R^2 a R^3 majú význam podľa vzorca I.

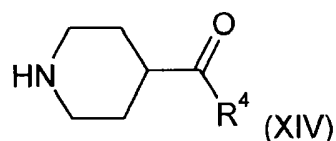
Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje skupinu CH a X predstavuje atóm kyslíka, možno pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII



v ktorom R^4 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca XI.

Zlúčeniny vzorca XII možno pripraviť reakciou 4-piperidinolu so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII, $\text{R}^4\text{-OH}$, kde R^4 má význam podľa vzorca I, za prítomnosti spájacieho činidla, napríklad dietylazodikarboxylátu a trifenyľfosfínu a v rozpúšťadle ako benzén alebo tetrahydrofurán pri teplote väčšinou v rozsahu od 20 do 30 °C.

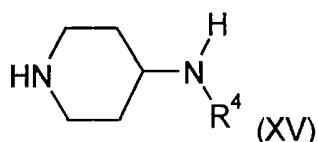
Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje skupinu CH a X predstavuje skupinu C(O), možno pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



kde R^4 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca XI.

Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje skupinu CH a X predstavuje skupinu CH(OH), možno pripraviť redukciou/hydrogenáciou príslušnej zlúčeniny vzorca III, v ktorom X predstavuje C(O), pomocou techník známych v danej oblasti techniky.

Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje skupinu CH a X predstavuje skupinu NH, možno pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XV



v ktorom R^4 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca XI.

Zlúčeniny vzorca XV možno pripraviť reakciou 4-piperidónu so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI, R^4-NH_2 , kde R^4 má význam podľa vzorca I, za prítomnosti redukčného činidla, napríklad kyanobórhydridu sodného alebo bórhydridu sodného a v rozpúšťadle ako metanol alebo benzén pri teplote väčšinou v rozmedzí od 20 do 90 °C.

Zlúčeniny vzorca III, v ktorom W predstavuje skupinu CH a X predstavuje skupinu $N(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, možno pripraviť alkyláciou príslušnej zlúčeniny vzorca III, v ktorom X predstavuje skupinu NH, pomocou techník zvyčajných v danej oblasti techniky.

Zlúčeniny vzorca IV možno pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca II so zlúčeninou vzorca X.

Zlúčeniny vzorcov II, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XIII, XIV a XVI sú buď komerčne dostupné, sú známe z literatúry, alebo ich možno jednoducho pripraviť pomocou známych techník.

Zlúčeniny vzorca I možno konvertovať na ďalšie zlúčeniny vzorca I pomocou štandardných postupov. Napríklad zlúčeniny vzorca I, v ktorom R^1 predstavuje alkoxydom substituovaný fenyl, možno konvertovať na zlúčeniny vzorca I, v ktorom R^1 predstavuje hydroxylom substituovaný fenyl reakciou s bromidom boritým v rozpúšťadle, napríklad v dichlórmétáne. Ďalej zlúčeniny vzorca I, v ktorom X predstavuje C(O), možno konvertovať na zlúčeniny vzorca I, v ktorom X predstavuje

CH(OH), reakciou s trietylsilánom a kyselinou trifluóroctovou v rozpúšťadle, ako je dichlórmetán.

Odborníkom z danej oblasti bude zrejmé, že v spôsoboch podľa predloženého vynálezu isté funkčné skupiny, ako je napríklad hydroxyl alebo amino, vo východiskových látkach alebo intermediátoch môžu vyžadovať ochranu chrániacimi skupinami. Príprava zlúčenín vzorca I môže teda vo vhodnom štádiu zahŕňať odstránenie jednej alebo viacerých chrániacich skupín.

Chránenie a odstraňovanie ochrany funkčných skupín je opísané v monografii „Protective Groups in Organic Chemistry“, ktorú redigoval J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydanie, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Wiley–Interscience (1991).

Vyššie uvedené zlúčeniny vzorca I možno konvertovať na ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty, s výhodou kyselinovú adičnú soľ, napríklad hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetát, fumarát, maleát, tartarát, citrát, oxalát, metánsulfonát alebo *p*-toluénsulfonát.

Niektoré zlúčeniny vzorca I môžu existovať v stereoizomérnych formách. Bude sa rozumieť, že vynález zahŕňa použitie všetkých geometrických a optických izomérov zlúčenín vzorca I a ich zmesí vrátane racemátov. Použitie tautomérov a ich zmesí tiež tvoria aspekt predloženého vynálezu.

Zlúčeniny vzorca I majú aktivitu ako farmaceutiká, konkrétne ako modulátory aktivity chemokínového receptora (najmä CCR1 a/alebo CCR3), a možno ich použiť pri liečbe autoimunitných, zápalových, proliferatívnych a hyperproliferatívnych chorôb a imunologicky sprostredkovaných chorôb vrátane odmietnutia transplantovaných orgánov alebo tkanív a syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti (Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS).

Medzi príklady týchto stavov patria:

(1) **(respiračný trakt)** reverzibilné obštruktívne choroby dýchacích ciest vrátane chronickej obštruktívnej pľúcnej choroby (COPD), napríklad ireverzibilnej COPD, astmy, napríklad bronchiálna, alergická, intrinzická, extrinzická a prachová

astma najmä chronická astma (napr. neskorá astma a hyperreaktívnosť dýchacích ciest); bronchitída; akútna, alergická, atropická rinitída a chronická rinitída vrátane rhinitis caseosa, hypertrofickej rinitídy, rhinitis purulenta, rhinitis sicca a rhinitis medicamentosa; membránová rinitída vrátane krupóznej, fibrinóznej a pseudomembránovej rinitídy a skrofulóznej rinitídy; sezónna rinitída vrátane rhinitis nervosa (senná nádcha) a vazomotorickej rinitídy; sarkoidóza, farmárske pľúca a príbuzné choroby, fibroidné pľúca a idiopatická intersticiálna pneumónia;

(2) **(kosti a kĺby)** reumatoidná artritída, séronegatívne spondyloartropatie (vrátane ankylózne spondylitídy, psoriatickej artritídy a Reiterovej choroby), Behcetova choroba, Sjogrenov syndróm a systémová skleróza;

(3) **(koža)** psoriáza, atopická dermatitída, kontaktná dermatitída a iné ekzémové dermitídy, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bulózne Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urtikária, angiodermy, vaskulitídy, erytémy, kutánne eozinofílie, uveitída, Alopecia areata a jarná konjunktivitída;

(4) **(gastrointestinálny trakt)** celiakia, zápal konečníka, eozinofilná gastroenteritída, mastocytóza, Crohnova choroba, ulceratívna kolitída, alergie súvisiace so stravou, ktoré majú efekty vzdialené od čreva, napr. migréna, rinitída a ekzém;

(5) **(iné tkanivové a systémové choroby)** skleróza multiplex, ateroskleróza, syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS), lupus erythematosus, systémová lupus, erytematóza, Hashimotova tyroiditída, myasthenia gravis, diabetes typu I, nefrotický syndróm, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndróm, lepromatózna lepra, sezárny syndróm a idiopatická thrombocytopenia pupura; a

(6) **(odmietnutie aloimplantátu)** akútne a chronické, napríklad po transplantácii obličky, srdca, pečene, pľúc, kostnej drene, kože a rohovky; a chronická choroba štep verusus hostiteľ.

Predložený vynález teda uvádza zlúčeninu vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát, na použitie v terapii.

Z ďalšieho hľadiska predložený vynález uvádza použitie zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, pri výrobe liečiva na použitie v terapii.

V kontexte predloženej špecifikácie pojem „terapia“ zahŕňa aj „profylaxiu“, pokiaľ neexistujú konkrétne indikácie v opačnom zmysle. Pojmy „terapeutický“ a „terapeuticky“ by sa mali vysvetľovať v súlade s uvedeným.

Pre vyššie uvedené terapeutické použitia sa podávaná dávka bude samozrejme meniť podľa použitej zlúčeniny, spôsobu podania, žiadanej liečby a indikovanej poruchy.

Zlúčeniny vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné soli a solváty možno použiť samotné, ale vo všeobecnosti sa budú podávať vo forme farmaceutickej kompozície, v ktorej zlúčenina/sol/solvát vzorca I (účinná zložka) je v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom. V závislosti od režimu podávania bude farmaceutická kompozícia s výhodou obsahovať od 0,05 do 99 % hmotnostných, s väčšou výhodou od 0,05 do 80 % hmotnostných, s ešte väčšou výhodou od 0,10 do 70 % hmotnostných a s najväčšou výhodou od 0,10 do 50 % hmotnostných účinnej zložky, pričom všetky hmotnostné percentá sa vzťahujú na celkovú kompozíciu.

Predložený vynález uvádza aj farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu vzorca I s vyššie uvedeným významom alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

Vynález ďalej uvádza spôsob na prípravu farmaceutickej kompozície podľa vynálezu, ktorý obsahuje zmiešanie zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

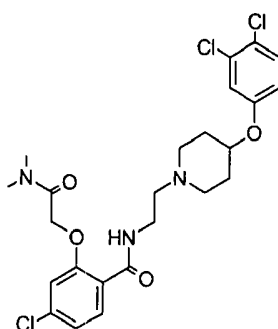
Farmaceutické kompozície možno podávať lokálne (napr. do pľúc alebo dýchacích ciest alebo do kože) vo forme roztokov, suspenzií, heptafluóralkánových aerosólov a suchých práškových formulácií; alebo systémovo, napr. orálnym podaním vo forme tabliet, kapsúl, sirupov, práškov alebo granúl, alebo parenterálnym podaním vo forme roztokov alebo suspenzií, alebo subkutánnym podaním alebo rektálnym podaním vo forme supozitórií alebo transdermálne.

Vynález bude teraz ďalej vysvetlený s odkazom na nasledujúce ilustratívne príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzamid



(i) terc-Butyl 4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidínkarboxylát

Dietylazodikarboxylát (12,6 ml) sa pridal do roztoku trifenylfosfínu (20,8 g) v tetrahydrofuráne (300 ml) pri 0 °C. Po 15 minútach sa pridal 3,4-dichlórfenol (12,9 g) a po ďalších 10 minútach terc-butyl 4-hydroxy-1-piperidínkarboxylát (14,5g) v tetrahydrofuráne (100ml) po kvapkách v priebehu 0,5 hodiny. Roztok sa 5 hodín miešal pri teplote miestnosti a nakoncentroval sa na malý objem. Zvyšok sa rozdelil medzi éter a roztok chloridu sodného. Organická fáza sa oddelila a odparila na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (etylacetát : izohexán 95:5) sa získal titulný produkt vo forme oleja (20 g).

MS: APCI(+ve): 246 (M-BOC+2H)

(ii) 4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidín

Produkt z kroku (i) sa rozpustil v dichlórmétáne (200 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (100 ml). Po 18 hodinách pri teplote miestnosti sa roztok odparil a získaný gumovitý zvyšok sa rozotrel pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (16,2 g).

(iii) terc-Butyl 2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etylkarbamát

Produkt z kroku (ii) (6,55 g) sa rozpustil v DMF (50 ml) a pridala sa trietylamín (7,9 ml). Pridal sa terc-butyl 2-brómetylkarbamát (4,3 g) v DMF (5 ml) a roztok sa miešal pri teplote miestnosti 3 dni. Pridal sa etylacetát a voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a odparila na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (dichlórmétán : metanol 95:5) sa získal titulný produkt vo forme gumy (5,7 g).

MS: APCI(+ve): 389(M+H)

(iv) 2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etylamin trifluóracetát

Produkt z kroku (iii) sa rozpustil v dichlórmétáne (200 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (100 ml). Po 18 hodinách pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odparilo a získaný gumovitý zvyšok sa rozotrel pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (5,7 g).

MS: APCI(+ve): 290(M+H)

(v) 2-(Dimetylamino)-2-oxoetyl 4-chlór-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzoát

Zmes kyseliny 4-chlór-2-hydroxybenzoovej (5 g), Cs_2CO_3 (17,5 g) a 2-chlór-N,N-dimetylacetamidu (6,6 g) sa miešala a zahrievala na 70 °C 3 hodiny. Pridal sa etylacetát a voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a odparila na gumovitý zvyšok, ktorý sa vyčistil chromatografiou (etylacetát : metanol, 9:1), čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (8,0 g).

MS: APCI(+ve) 343(M+H)

Teplota topenia: 140 – 141 °C

(vi) Kyselina 4-chlór-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzoová

Produkt z kroku (v) (1,0 g) sa rozpustil v zmesi vody a metanolu 2 : 1 (15 ml) a pridal sa LiOH.H₂O. Po 2 hodinách sa pridal 2 M vodný roztok HCl a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (1,2 g).

MS: APCI(+ve) 258(M+H)

Teplota topenia: 141 – 142 °C

(vii) 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzamid

Produkt z kroku (vi) (0,3 g) a N,N-karbonyldiimidazol (0,19 g) sa rozpustili v DMF (20 ml) a roztok sa miešal pri teplote miestnosti 1 hodinu. Pridal sa produkt z kroku (iv) (0,42 g) a trietylamín (0,32 ml). Po 20 hodinách sa pridala voda a éter, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok, ktorý sa vyčistil chromatografiou (dichlórmétán : metanol, 93:7), čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,38 g).

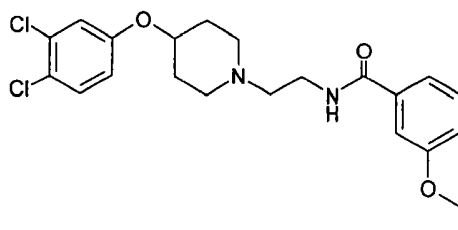
MS: ESI 528,12 (M+H)

¹H NMR: δ(DMSO) 9,17 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Teplota topenia: 139 – 140 °C

Príklad 2

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-etoxybenzamid hydrochlorid



Produkt z kroku (iv) príkladu 1 (0,4 g) sa rozpustil v DMF (10 ml) a pridal sa PyBrop (0,541 g), kyselina 3-etoxybenzoová (0,167 g) a N,N-diizopropyletylamín (0,5 g). Po 18 hodinách pri teplote miestnosti sa pridal chloroform a vodný roztok NaHCO_3 . Organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok, ktorý sa vyčistil chromatografiou (etyl acetát : metanol 97:3), čím sa získal olej. Pridaním 1,0 M éterického roztoku chloridu sodného sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,14 g).

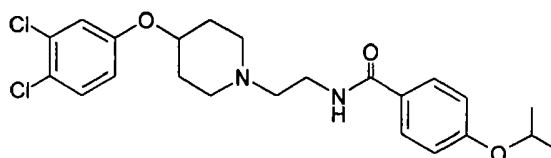
MS: ESI 437,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,87 (bs, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,83 / 4,62 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,67 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,34 (t, 3H)

Teplota topenia: 191 – 193 °C

Príklad 3

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-izopropoxybenzamid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 z kyseliny 4-izopropoxybenzoovej bez pridania 1,0 M éterického roztoku chlorovodíka za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,12 g).

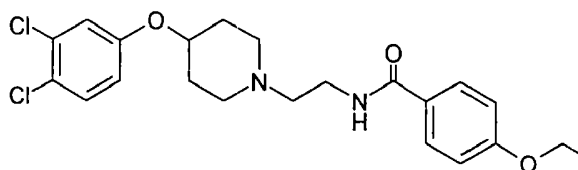
MS: ESI 451,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,22 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

Teplota topenia: 113 – 115 °C

Príklad 4

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-etoxybenzamid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 z kyseliny 4-etoxybenzoovej bez pridania 1,0 M éterického roztoku chlorovodíka za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,1 g).

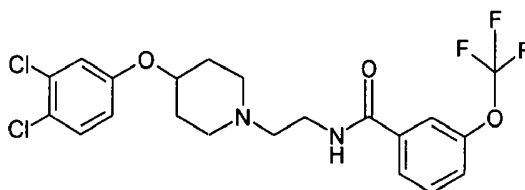
MS: ESI 437,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,22 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,37 (q, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (t, 3H)

Teplota topenia: 118 – 120 °C

Príklad 5

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 použitím kyseliny 3-trifluórmetoxybenzoovej za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,12 g).

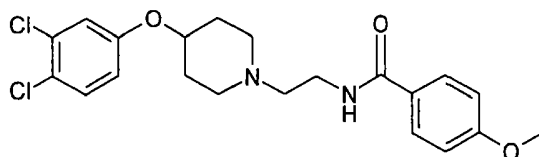
MS: ESI 477,09 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,42 (bs, 1H), 9,11 (bm, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,2 (m, 4H)

Teplota topenia: 180 – 182 °C

Príklad 6

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 z kyseliny 4-metoxybenzoovej bez pridania 1,0 M éterického roztoku chlorovodíka za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,11 g).

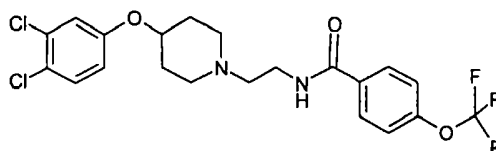
MS: ESI 423,12 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,42 (t, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,35 (q, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)

Teplota topenia: 110 – 112 °C

Príklad 7

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 použitím kyseliny 4-trifluórmetoxybenzoovej za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,19g).

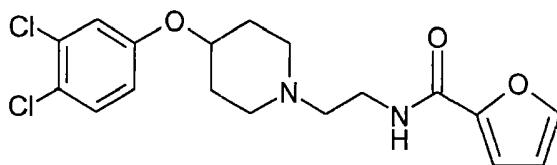
MS: ESI 477 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,5 (bs, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,07 (dd, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 2H)

Teplota topenia: 184 – 187 °C

Príklad 8

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid hydrochlorid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 použitím kyseliny furán-2-karboxylovej za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,14 g).

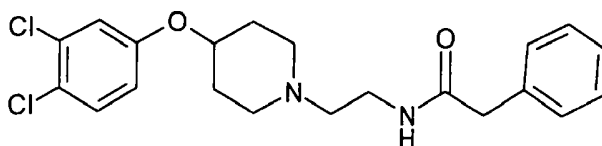
MS: ESI 383,09 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,43 (bm, 1H), 8,76 (t, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 4,83-4,61 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,1 (m, 4H)

Teplota topenia: 225 – 228 °C

Príklad 9

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid hydrochlorid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 2 použitím kyseliny fenylactovej za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,12 g).

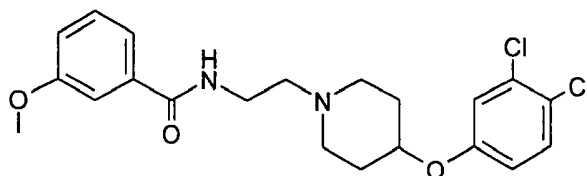
MS: ESI 407 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,28 (bm, 1H), 8,46 (bm, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 4,81/4,58 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,15 (m, 5H)

Teplota topenia: 135 – 138 °C

Príklad 10

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid



Produkt z kroku (iv) z príkladu 1 (2,0 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (490 ml) a pridal sa trietylamin (1,85 ml) a 3-metoxybenzoylchlorid (0,66 g). Po 72 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok. Produkt sa rozpustil v dichlórmétáne a pridal sa 1,0 M éterického roztoku chloridu sodného za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,88 g).

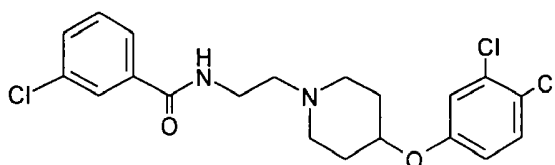
MS: ESI 423,12 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,6-10,5 (m, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,84/4,62 (m 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (m, 8H), 2,27 (m, 4H).

Teplota topenia: 72 – 73 °C

Príklad 11

3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid hydrochlorid



Produkt z kroku (iv) z príkladu 1 (0,15 g) sa rozpustil v DMF (3 ml) a pridal sa NN-diizopropyletylamin (0,3 ml) a 3-chlórbenzoylchlorid (0,054 ml). Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala. Zvyšok sa vyčistil chromatografiou (dichlórmétán : metanol, 95:5), čím sa získal olej, ktorý sa rozpustil v éteri a pridal sa 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získala titulná zlúčenina vo forme tuhej látky (0,12 g).

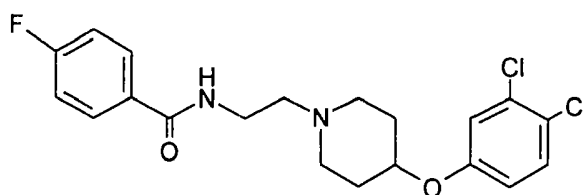
MS: ESI 427,07 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,42 (t, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,29 (bt, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)

Teplota topenia: 118 °C

Príklad 12

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 11 zo 4-fluórbenzoylchloridu bez pridania 1,0 M éterického roztoku chlorovodíka za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,1 g).

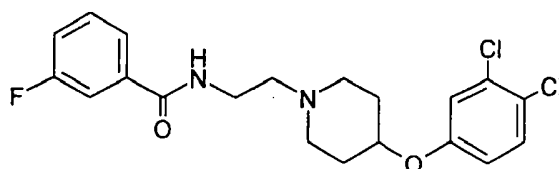
MS: ESI 411,10 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,46 (bs, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,84/4,60 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,48 (bd, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,15 (m, 4H)

Teplota topenia: 192 °C

Príklad 13

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid hydrochlorid



Pripravený rovnakým spôsobom ako príklad 11 použitím 3-fluórbenzoylchloridu za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,09 g).

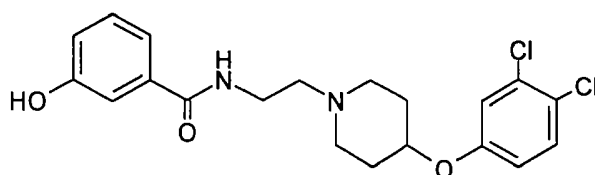
MS: ESI 411,10 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,67 (bs, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,84/4,63 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,28 (m, 3H), 2,20 (m, 4H)

Teplota topenia: 225 °C

Príklad 14

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-hydroxybenzamid hydrochlorid



Produkt z príkladu 10 (0,15 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (10 ml) a pridal sa roztok 1,0 M BBr_3 v dichlórmétáne (4 ml). Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstránilo odparením, pridal sa metanol a roztok sa nakoncentroval. Zvyšok sa rozpustil v 2 M vodnom roztoku HCl , nakoncentroval sa dosucha a zvyšok sa rozotrel pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,1 g).

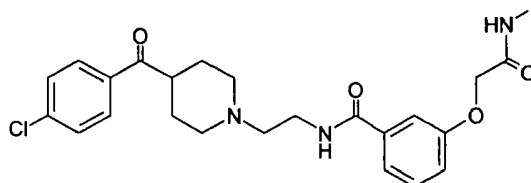
MS: ESI 409,10 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 9,98-9,4 (bs, 2H), 8,71 (t, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,40 (m, 8H), 2,0 (m, 4H)

Teplota topenia: 83 – 84 °C

Príklad 15

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]benzamid hydrochlorid



(i) [1-(2-Aminoethyl)-4-piperidiny]-(4-chlórphenyl)metanón trifluóracetát

Do roztoku (4-chlórphenyl)-(4-piperidiny)metanón hydrochloridu (2,5 g) a terc-butyl 2-brómetylkarbamátu (2,1 g) v DMF sa pridal trietylamín (2,9 g) a po 72 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda a éter. Organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne (40 ml), pridala sa kyselina trifluóroctová (10 ml) a roztok sa nechal stáť 20 hodín. Odparením rozpúšťadla sa získala lepkavá tuhá látka, ktorá sa rozotrela pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (2,5 g).

(ii) N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid

Produkt z kroku (i) (2,5 g) sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml) a pridal sa trietylamín (0,75 ml) a 3-metoxybenzoylchlorid (0,276 g). Po 16 hodinách sa pridala voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (etylacetát) sa získal gumovitý zvyšok, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,3 g).

MS: ESI 401,16 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,3 (bm, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,28 (m, 5H), 2,0 (m, 4H).

Teplota topenia: 196 – 197 °C

(iii) N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-hydroxybenzamid hydrochlorid

Pripravený spôsobom podľa príkladu 14 použitím produktu z vyššie uvedeného kroku (ii) (0,24 g) za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,20 g).

MS: ESI 387,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,62 (t, 1H), 8,05 (dd, 2H), 7,6 (dd, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 4,26 (m, 9H), 2,0 (m, 4H)

Teplota topenia: 90 – 91 °C

(iv) N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]benzamid hydrochlorid

Produkt z vyššie uvedeného kroku (iii) (0,10 g) sa rozpustil v DMF (3 ml), pridal sa Cs_2CO_2 (0,23 g) a 2-chlór-N-metylacetamid (0,26 g) a zmes sa zahrievala na 80 °C 16 hodín. Zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, pridala sa voda a etylacetát a organická fáza sa oddelila. Odparením rozpúšťadla sa získal gumovitý zvyšok, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,05 g).

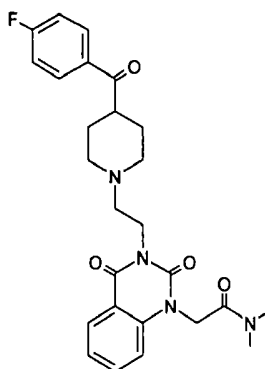
MS: ESI 458,18 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,6-10,2 (bm, 1H), 8,95 (bm, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,55 (m, 8H), 7,14 (bd, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,4 (m, 8H), 2,65 (d, 3H), 2,0 (m, 4H)

Teplota topenia: 69 – 70 °C

Príklad 16

2-[3-{2-[4-(4-Fluórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinazoliny]-N,N-dimetylacetamid hydrochlorid



3-{2-[4-(4-Fluórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2,4(1H,3H)-chinazolíndión sa rozpustil v DMF (5 ml) a pridal sa NaH (60 % disperzia v minerálnom oleji). Po 0,5 hodine sa pridal 2-chlór-N,N-dimetylacetamid a roztok sa miešal pri teplote miestnosti 16 hodín. Pridala sa voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na olej. Vyčistením chromatografiou (dichlórmetán : metanol 95:5) sa získal olej, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,015 g).

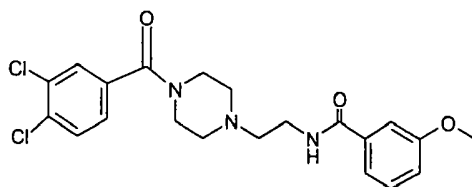
MS: ESI 481,22 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,08 (m, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,32 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,28 (m, 2H)

Teplota topenia: 245 – 246 °C

Příklad 17

N-{2-[4-(3,4-Dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid



(i) terc-Butyl 2-(1-piperazinyl)etylkarbamát

Zmes benzaldehydu (21 g) a 1-(2-aminoetyl)piperazínu (25,8 g) sa 20 hodín miešala a zahrievala pod Dean – Starkovým oddeľovačom vody. K ochladenému roztoku sa po častiach pridal di-terc-butyldikarbonát (48 g), miešal sa 72 hodín a nakoncentroval. K zvyšku sa pridal 1 M vodný roztok KHSO_4 (220 ml), miešal sa 24 hodín, pridal sa éter a organická fáza sa oddelila. K vodnej fáze sa pridal 2 M roztok NaOH a dichlórmetán a organická fáza sa oddelila. Spojené organické fázy sa premyli roztokom NaCl, vysušili a nakoncentrovali, čím sa získal titulný produkt vo forme oleja (30 g).

MS: APCI(+ve) 230(M+H)

^1H NMR δ (CDCl_3) 3,43 (t, 4H), 2,8 (t, 2H), 2,45 (m, 6H), 1,5 (s, 9H).

(ii) terc-Butyl 2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etylkarbamát

Produkt z vyššie uvedeného kroku (i) (3 g) sa rozpustil v pyridíne (12 ml), pridal sa 3,4-dichlórbenzoylchlorid (2,05 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 18 hodín. Získaná tuhá látka sa oddelila filtráciou a vyčistila chromatografiou (dichlórmetán : metanol : 0,880 NH_4OH , 90:9:1), čím sa získal titulný produkt vo forme oleja (3,59 g).

MS: APCI (+ve) 364 (M+H)

^1H NMR δ (CDCl_3) 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,45 (t, 4H), 2,61 (t, 3H), 2,46 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

(iii) [4-(2-Aminoethyl)-1-piperaziny]l(3,4-dichlórfenyl)metanón trifluóracetát

Produkt z vyššie uvedeného kroku (ii) (3,3 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (50 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (10 ml). Po 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa rozpúšťadlo odstránilo, čím sa získal titulný produkt vo forme oleja (5,9 g).

MS: APCI (+ve) 264 (M+H)

(iv) N-{2-[4-(3,4-Dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid

Produkt z vyššie uvedeného kroku (iii) (0,15 g) sa rozpustil v pyridíne (2 ml) a pridal sa 3-metoxybenzoylchlorid (0,064 g). Po 16 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na olej. Vyčistením chromatografiou (dichlórmétán : metanol 95:5) sa získal olej, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,043 g).

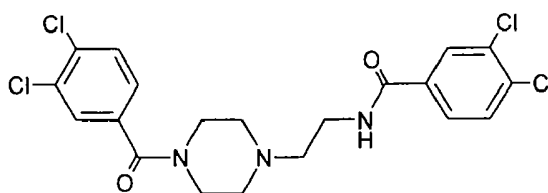
MS: ESI 436,12 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,8 (bt, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,14(m, 1H), 3,82(s, 3H), 3,48 (m, 12H)

Teplota topenia: 230 °C

Príklad 18

3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}benzamid



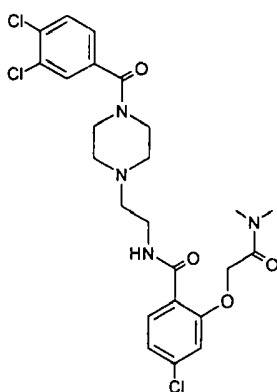
Roztok benzaldehydu (5,3 g) a 1-(2-aminopiperazínu) (6,45 g) v toluéne (100 ml) sa 4 hodiny zahrieva pod Dean – Starkovým oddeľovačom vody. Roztok sa ochladil na teplotu miestnosti a pridal sa trietylamín (5,05 g). Po kvapkách sa pridal roztok 3,4-dichlórbenzoylchloridu (10,48 g) v toluéne (50 ml), roztok sa miešal pri laboratórnej teplote 18 hodín a pridala sa voda. Organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na zvyšok, ku ktorému sa pridal 1 N vodný roztok KHSO_4 (65 ml). Zmes sa intenzívne miešala 4 hodiny, pridal sa éter, vodná fáza sa oddelila a pridal sa NaOH. Pridal sa CHCl_3 , organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (dichlórmetán : trietylamín 95:5) sa získal titulný produkt vo forme peny (0,25 g).

MS: ESI 474,03 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,8 (bt, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (m, 12H)

Príklad 19

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzamid hydrochlorid



Produkt z kroku (ii) príkladu 26 step (0,3 g), 3,4-dichlórbenzoylchlorid (0,1 g) a trietylamín (0,15 g) sa rozpustili v dichlórmetáne (15 ml). Po 20 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a odparila na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (dichlórmetán : metanol 20:1) sa získala tuhá látka, ku ktorej sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,1 g).

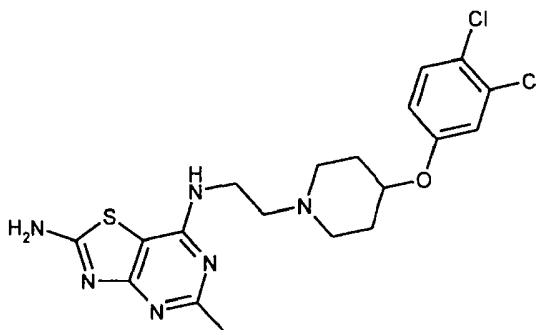
MS: ESI 541,11 (M+H)

^1H NMR δ (DMSO- D_6) 9,54 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 12H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

Teplota topenia: 226 – 227 °C.

Príklad 20

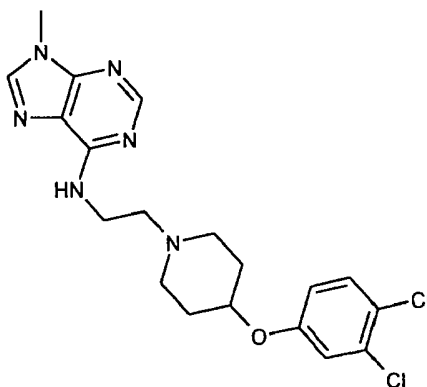
N-7~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl]-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-2,7-diamín



MS: APCI (+ve) 453 (M+1)

Príklad 21

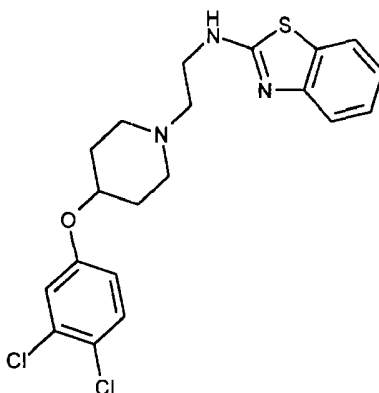
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl]-9-metyl-9H-purín-6-amín



MS: APCI (+ve) 421 (M+1)

Příklad 22

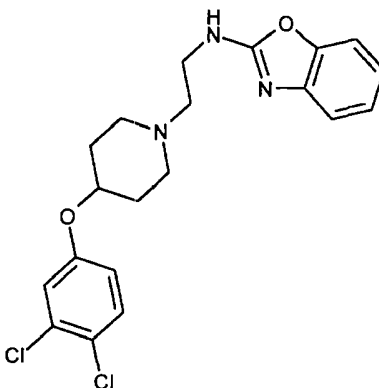
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzotiazol-2-amín



MS: APCI (+ve) 422 (M+1)

Příklad 23

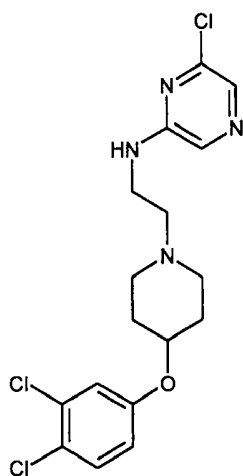
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzoxazol-2-amín



MS: APCI (+ve) 406 (M+1)

Príklad 24

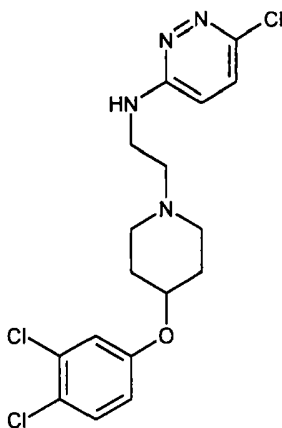
6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-pyrazínamín



MS: APCI (+ve) 403 (M+1)

Príklad 25

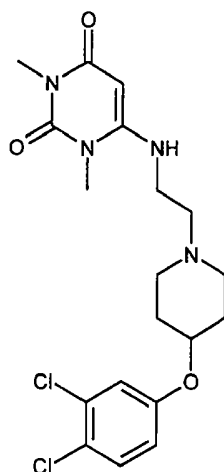
6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-pyridazínamín



MS: APCI (+ve) 403 (M+1)

Príklad 26

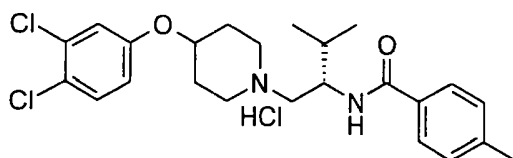
6-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndión



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 27

N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metyl-propyl}-4-metyl-benzamid, hydrochlorid



(i) N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidín-1-karbonyl]-2-metylpropyl}acetamid

N-Boc valín (1,13 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (5 ml) a pridal sa EDC (0,99 g). Po 5 min sa naraz pridal produkt podľa kroku (ii) z príkladu 1 (1,44 g) v dichlórmétáne (5 ml). Po 3 hodinách pri teplote miestnosti sa pridal vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a etylacetát. Organická fáza sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo, čím sa získala titulná zlúčenina vo forme oleja (1,57 g), ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

(ii) 2-amino-1-[4-(3,4-dichlórfenoxy)piperidin-1-yl]-3-metylbutan-1-ón

Produkt z kroku (i) (1,57 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (14 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (4 ml). Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstránilo a pridala sa etylacetát a 2 N vodný roztok NaOH tak, že sa získalo pH 8,0. Organická fáza sa oddelila a nakoncentrovala, čím sa získal titulný produkt vo forme oleja (1,24 g), ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

(iii) 1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidin-1-ylmetyl]-2-metylpropylamín

Produkt z kroku (ii) (1,12 g) sa rozpustil v THF (10 ml) a pridala sa komplex borán/THF (22,7 ml). Zmes sa zahrievala na reflux 2 hodiny a ochladila sa. Rozpúšťadlo sa odparilo, produkt sa rozpustil v metanole (5 ml) a pridala sa 50 % vodný roztok HCl. Zmes sa 1 hodinu zahrievala na 70 °C a ochladila sa na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstránilo a pridala sa etylacetát a 2 N vodný roztok NaOH tak, že sa získalo pH 9,0. Organická fáza sa oddelila a rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získala titulná zlúčenina vo forme oleja (0,98 g), ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

(iv) N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metyl-propyl}-4-metylbenzamid, hydrochlorid

Produkt z kroku (iii) (0,2 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (5 ml) a pridala sa trietylamin (0,126 ml) a 4-metylbenzoylchlorid (0,097 ml). Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala etylacetát a vodný roztok NaHCO₃, organická fáza sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo, čím sa získal olej. Vyčistením HPLC na reverznej fáze (s elučným systémom s gradientom (25 % MeCN/NH₄OAc_{aq} (0,1 %) až 95 % MeCN//NH₄OAc_{aq} (0,1%)) sa získal gumovitý zvyšok. Pridaním 1,0 M éterického roztoku chloridu sodného sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,104 g).

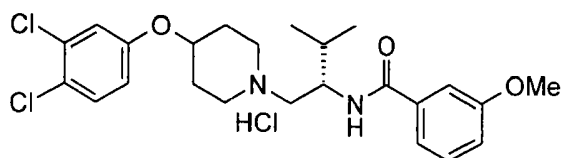
Teplota topenia: 131 – 132 °C

MS: ESI 450 (M+H)

¹H NMR: δ (DMSO) 8,45 (t, 1H), 7,00-7,90 (m, 7H), 4,79 (br s, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 3,10-3,42 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 1,88-2,40 (m, 5H), 0,92 (t, 6H)

Príklad 28

N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidin-1-ylmetyl]-2-metylpropyl}-3-metoxybenzamid, hydrochlorid



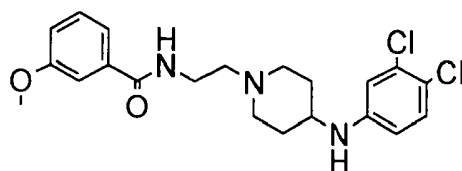
Produkt z kroku (iii) z príkladu 27 sa rozpustil v dichlórmétáne (4 ml) a pridal sa trietylamín (0,090 ml) a 3-metoxybenzoylchlorid (0,077 ml). Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa pridal NaHCO_3 , produkt sa extrahoval etylacetátom, spojené organické extrakty sa vysušili Na_2SO_4 a nakoncentrovali. Vyčistením HPLC na reverznej fáze (s elučným systémom s gradientom (25 % $\text{MeCN}/\text{NH}_4\text{OAc}_{\text{aq}}$ (0,1 %) až 95 % $\text{MeCN}/\text{NH}_4\text{OAc}_{\text{aq}}$ (0,1%)) sa získal gumovitý zvyšok. Produkt sa rozpustil v metanole a pridal sa 1,0 M éterického roztoku chloridu sodného za vzniku produktu vo forme tuhej látky (0,045 g).

MS: ESI 465 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,58-8,63 (m, 1H), 7,01-7,58 (m, 6H), 4,80 (br s, 1H), 4,23-4,59 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,04-3,60 (m, 4H), 1,89-2,14 (m, 5H), 0,85 (m, 6H)

Príklad 29

N-{2-[4-(3,4-Dichlóranilino)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid dihydrochlorid



(i) terc-Butyl 4-(3,4-dichlóranilino)-1-piperidínkarboxylát

Roztok 3,4-dichlóranilínu (5 g), N-terc-butoxykarbonyl-4-piperidónu (11,7 g), triacetoxybórhydridu sodného (19,7 g) a kyseliny octovej (7 ml) v dichlóretáne (150 ml) sa miešal 16 hodín. Pridal sa 2 M roztok NaOH a éter, organická fáza sa oddelila,

vysušila a nakoncentrovala. Zvyšok sa rozotrel pod zmesou izohexán : etyl acetát 4:1 a titulný produkt sa oddelil vo forme tuhej látky (7,25 g).

MS: APCI (+ve) 345 (M+H)

¹H NMR: δ (DMSO) 7,23 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,85 (bd, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,90 (bm, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (m, 2H)

(ii) N-(3,4-Dichlórfenyl)-4-piperidinamín trifluóracetát

Produkt z vyššie uvedeného kroku (i) (6,5 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (75 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (25 ml). Po 72 hodinách pri teplote miestnosti sa roztok odparil a zvyšok sa rozotrel pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (6,3 g).

MS: APCI (+ve) 245/7 (M+H)

¹H NMR: δ (DMSO) 8,65 (bs, 1H), 8,50 (bs, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,19 (bs, 1H), 3,53 (bs, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,50 (m, 2H)

(iii) terc-Butyl 2-[4-(3,4-dichlóranilino)-1-piperidiny]etylkarbamát

Produkt z vyššie uvedeného kroku (ii) (2,0 g), N-terc-butoxykarbonyl-2-brómetánamín (1,0 g) a N,N-diizopropyletylamín (3,7 ml) sa rozpustili v DMF (25 ml) a miešali sa 16 hodín. Pridala sa voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a odparila na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (dichlórmétán : metanol 95:5) sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (1,25 g).

MS: APCI (+ve) 388/90 (M+H)

¹H NMR: δ (DMSO) 7,22 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,77 (bd, 2H), 2,31 (t, 3H), 2,06 (t, 2H), 1,84 (bd, 2H), 1,35 (m, 11H)

(iv) 1-(2-Aminoethyl)-N-(3,4-dichlórfenyl)-4-piperidínamin trifluóracetát

Produkt z vyššie uvedeného kroku (iii) (1,2 g) sa rozpustil v dichlórmetíáne (30 ml) a pridala sa kyselina trifluóroctová (10 ml). Po 72 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparila a zvyšok sa rozotrel pod éterom, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (1,6 g).

MS: APCI (+ve) 288/90 (M+H)

(v) N-{2-[4-(3,4-Dichlóranilino)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid dihydrochlorid

Produkt z vyššie uvedeného kroku (iv) (0,5 g) a trietylamín (1,1 ml) sa rozpustili v DMF (10 ml) a po kvapkách sa pridal 3-metoxybenzoylchlorid (0,11 ml). Po 2 hodinách sa pridala voda a etylacetát, organická fáza sa oddelila, vysušila a odparila. Vyčistením zvyšku chromatografiou (dichlórmétán : metanol 95:5) sa získal olej, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,15 g).

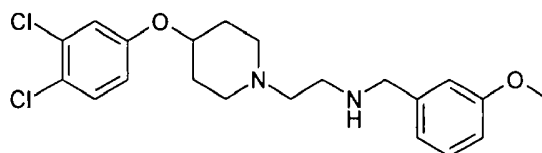
MS: ESI 422,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 10,44 (bs, 1H), 8,93 (t, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 3,25 (m, 5H), 2,09 (bd, 2H), 1,76 (m, 2H)

Teplota topenia: 170 °C

Príklad 30

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N-(3-metoxybenzyl)amín dihydrochlorid



Suspenzia produktu z kroku (iv) príkladu 1 (0,11 g) v zmesi DMF (1,5 ml) a 1,2-dichlóretánu (3 ml) sa miešala pod dusíkovou atmosférou. Pridal sa triacetoxibórhydrid sodný (0,097 g), 3-metoxybenzaldehyd (0,041 g) a trietylamín (0,046 g) a zmes sa miešala 18 hodín pri teplote miestnosti. Pridal sa chloroform a vodný roztok NaHCO_3 ,

organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok. Vyčistením chromatografiou (chloroform : trietylamín : metanol 89:10:1) sa získal olej, ku ktorému sa pridal 1,0 M éterický roztok chlorovodíka, čím sa získal titulný produkt vo forme tuhej látky (0,067 g).

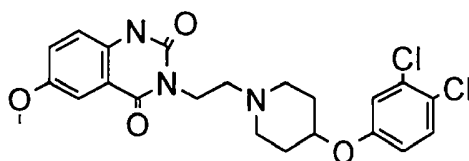
MS: ESI 409,14 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 7,50 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,71 (bm, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (bm, 4H), 2,23 (m, 6H), 2,04 (m, 2H),

Teplota topenia: 247 – 251 °C

Príklad 31

3-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metóxy-2,4(1H,3H)-chinazolíndión



(i) 2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metóxybenzamid

Pripravený metódou podľa príkladu 2 použitím produktu z kroku (iv) príkladu 1 (1,0 g) a kyseliny 2-amino-5-metóxybenzoovej (0,418 g) bez pridania 1,0 M éterického roztoku chlorovodíka. Získaný olej sa vyčistil chromatografiou (dichlórmétán : metanol, 95:5), čím sa získal titulný produkt vo forme oleja (0,82 g).

MS: APCI (+ve) 438 (M+H)

(ii) 3-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metóxy-2,4(1H,3H)-chinazolíndión

Produkt z vyššie uvedeného kroku (i) sa rozpustil v toluéne (10 ml). Pridal sa 2,0 M roztok fosgénu v toluéne (10 ml), roztok sa 1 hodinu zahrieval na reflux a ochladil sa. Pridal sa etylacetát a vodný roztok NaHCO_3 , organická fáza sa oddelila, vysušila

a nakoncentrovala na zvyšok, ktorý sa vyčistil chromatografiou (dichlórmetán : metanol, 95:5). Titulný produkt sa získal vo forme tuhej látky (0,11 g).

MS: ESI 464,11 (M+H)

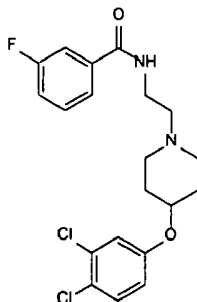
^1H NMR: δ (DMSO) 7,49 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,03 (t, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (m, 2H)

Teplota topenia: 190 °C

Zlúčeniny z nasledujúcich príkladov 32 až 125 boli pripravené metódami analogickými ako metóda príkladu 10.

Príklad 32

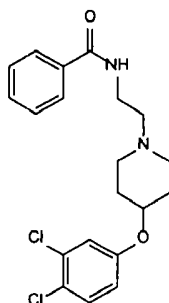
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 411

Príklad 33

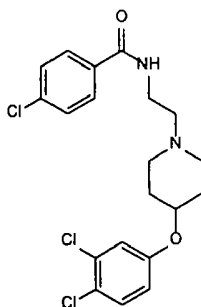
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 393

Príklad 34

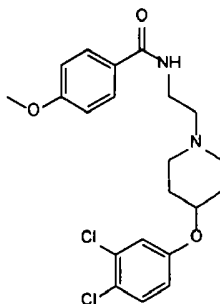
4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 429

Príklad 35

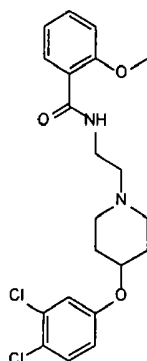
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 36

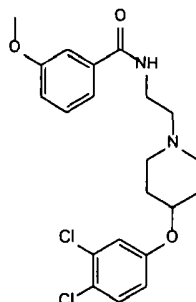
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 37

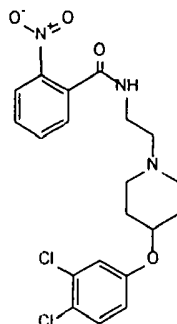
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 38

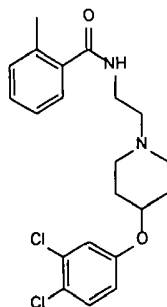
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 438

Príklad 39

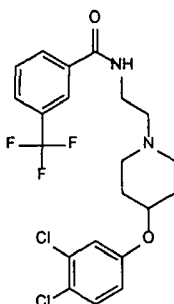
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 407

Príklad 40

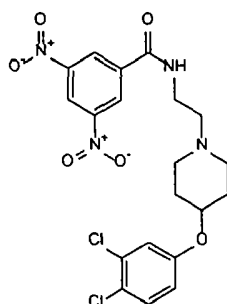
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 461

Príklad 41

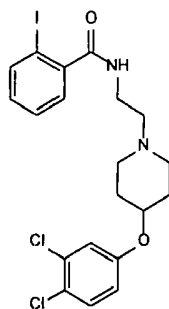
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-dinitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 483

Príklad 42

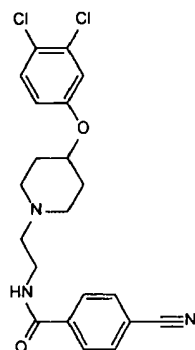
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-jódbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 519

Príklad 43

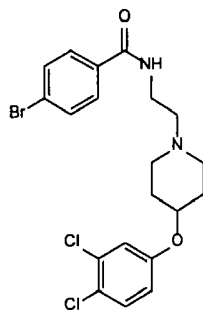
4-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 418

Příklad 44

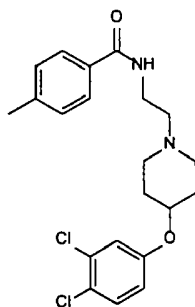
4-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 473

Příklad 45

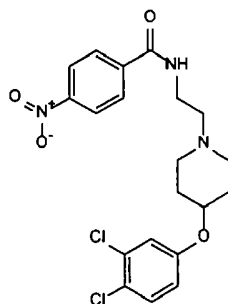
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 407

Příklad 46

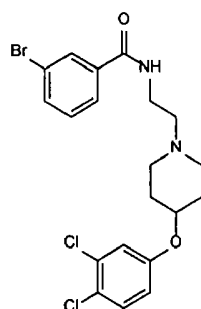
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 438

Príklad 47

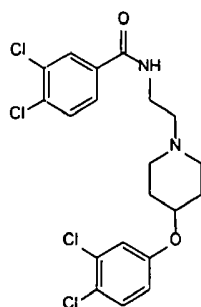
3-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 473

Príklad 48

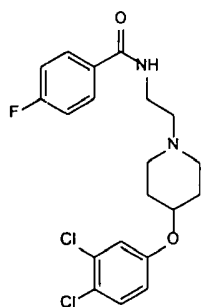
3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 49

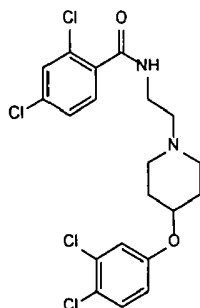
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 411

Príklad 50

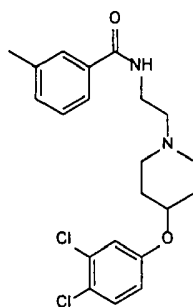
2,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 51

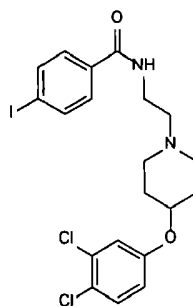
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 407

Príklad 52

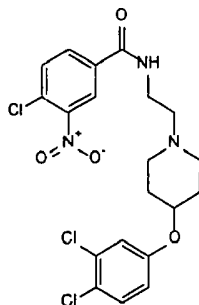
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-jódbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 519

Príklad 53

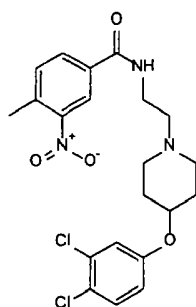
4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 472

Príklad 54

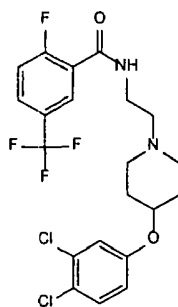
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 452

Príklad 55

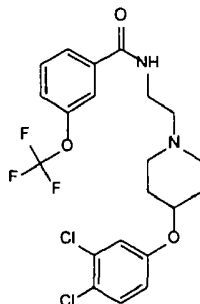
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-5-(trifluórmetyl)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 479

Príklad 56

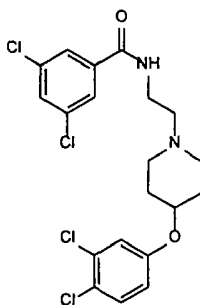
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 477

Príklad 57

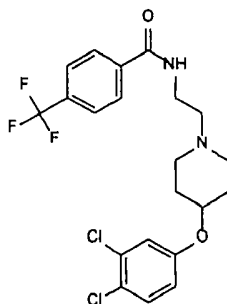
3,5-Dichlóř-N-{2-[4-(3,4-dichlóřfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 58

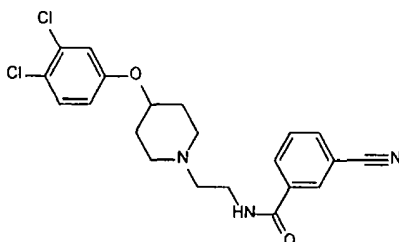
N-{2-[4-(3,4-Dichlóřfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluóřmetyl)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 461

Príklad 59

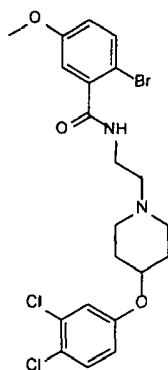
3-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 418

Príklad 60

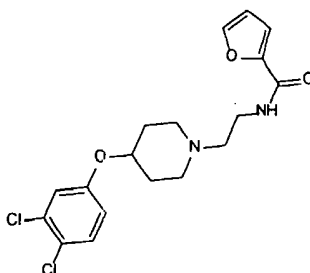
2-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 503

Príklad 61

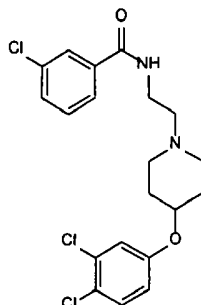
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid



MS: APC1 (+ve) BP 383

Príklad 62

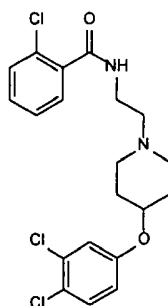
3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 427

Príklad 63

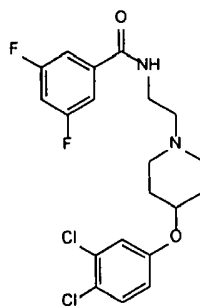
2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 429

Príklad 64

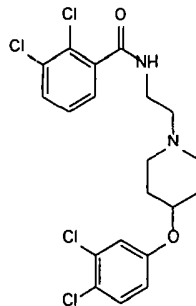
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-difluórbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 429

Príklad 65

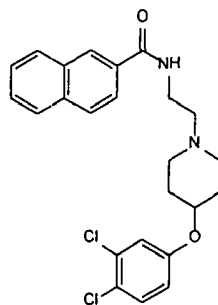
2,3-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 66

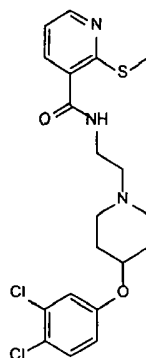
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid



MS: APC1 (+ve) BP 442

Príklad 67

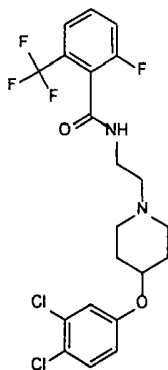
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanylnikotinamid



MS: APC1 (+ve) BP 440

Príklad 68

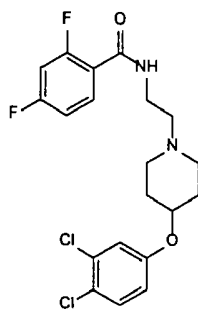
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-6-(trifluórmetyl)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 479

Príklad 69

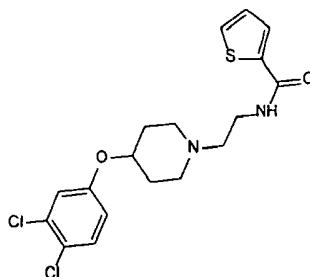
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-difluórbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 429

Príklad 70

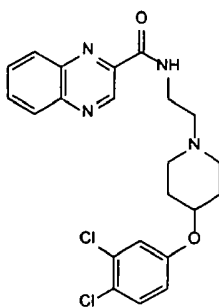
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-tiofénkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 399

Príklad 71

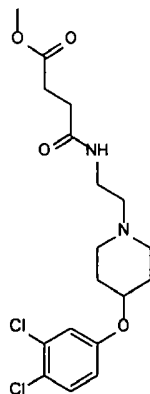
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-chinoxalínkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 445

Príklad 72

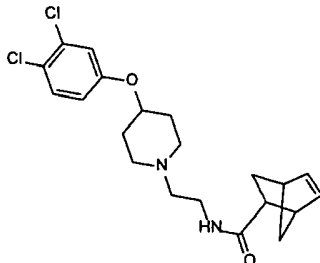
Metyl 4-({2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-4-oxobutanoát



MS: APC1 (+ve) BP 403

Príklad 73

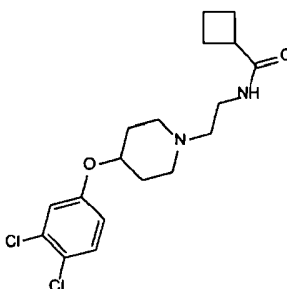
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 409

Príklad 74

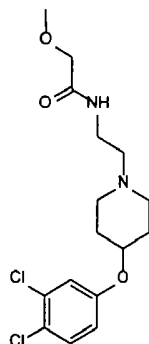
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklobutánkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 371

Príklad 75

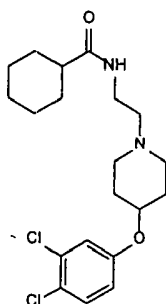
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxyacetamid



MS: APC1 (+ve) BP 361

Príklad 76

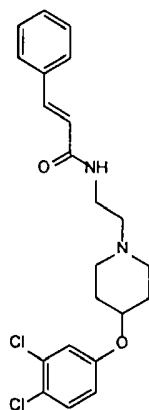
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklohexánkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 399

Príklad 77

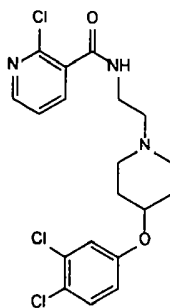
(E)-N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid



MS: APC1 (+ve) BP 419

Príklad 78

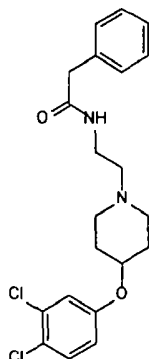
2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}nikotínamid



MS: APC1 (+ve) BP 430

Príklad 79

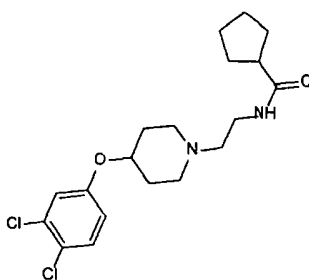
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid



MS: APC1 (+ve) BP 407

Príklad 80

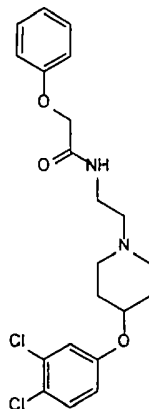
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklopentánkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 385

Príklad 81

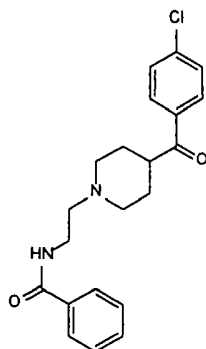
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 82

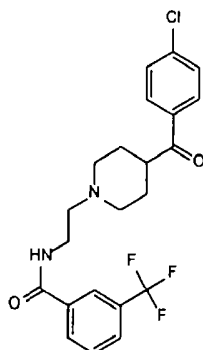
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 371

Príklad 83

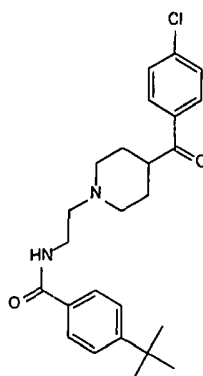
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 439

Príklad 84

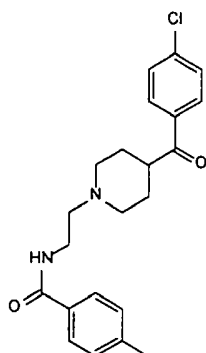
4-(terc-Butyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 427

Príklad 85

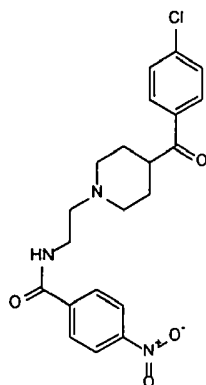
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 385

Príklad 86

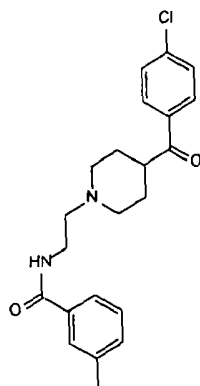
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 416

Príklad 87

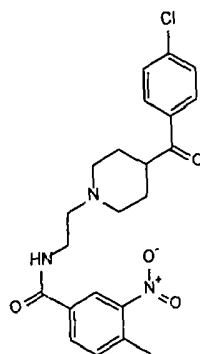
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 385

Príklad 88

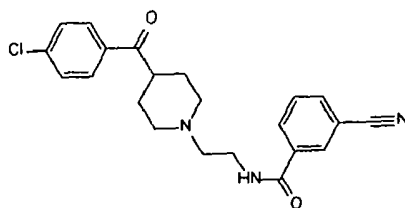
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 430

Príklad 89

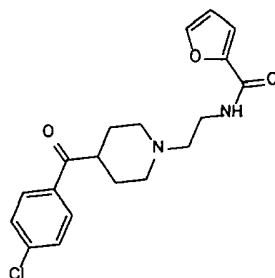
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-kyanobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 396

Príklad 90

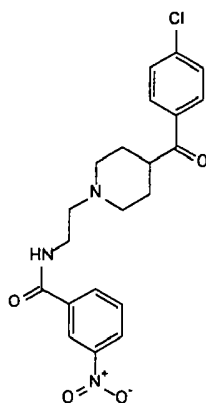
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid



MS: APC1 (+ve) BP 361

Príklad 91

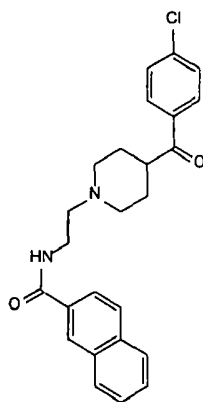
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 416

Príklad 92

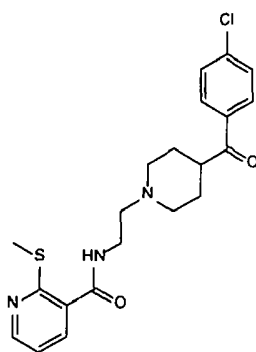
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid



MS: APC1 (+ve) BP 421

Príklad 93

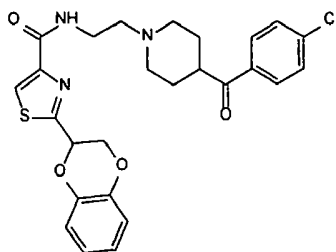
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanylnikotínamid



MS: APC1 (+ve) BP 418

Příklad 94

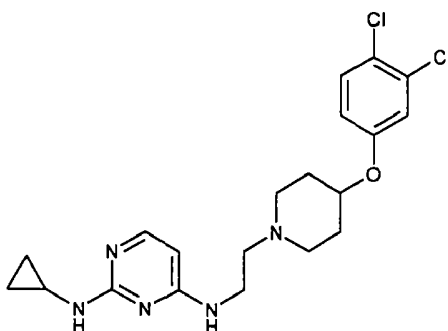
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)-1,3-tiazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 512

Příklad 95

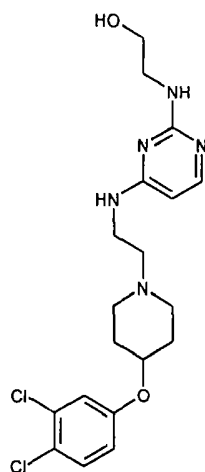
N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 422 (M+1)

Príklad 96

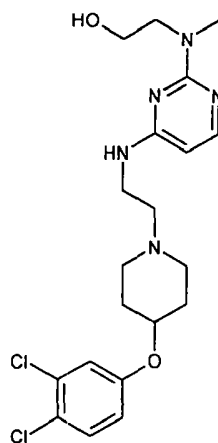
2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny]amino]-1-ethanol



MS: APCI (+ve) 426 (M+1)

Príklad 97

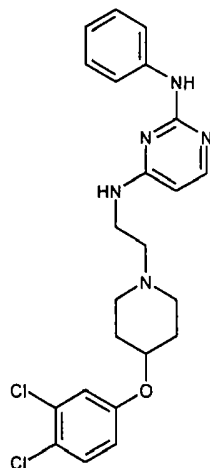
2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny](metyl)amino]-1-ethanol



MS: APCI (+ve) 440 (M+1)

Príklad 98

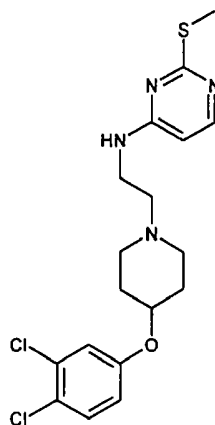
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 458 (M+1)

Príklad 99

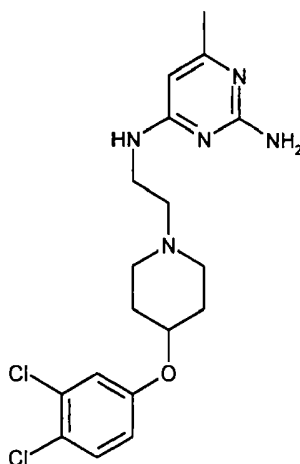
N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín



MS: APCI (+ve) 413 (M+1)

Príklad 100

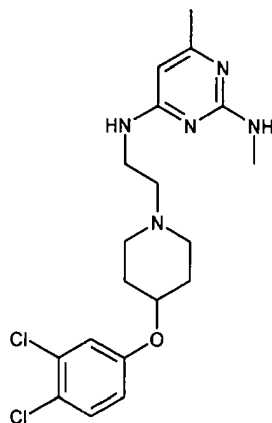
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 396 (M+1)

Príklad 101

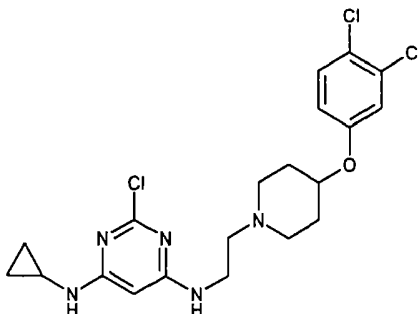
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 410 (M+1)

Príklad 102

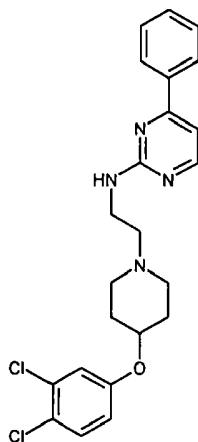
2-Chlór-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,6-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 456 (M+1)

Príklad 103

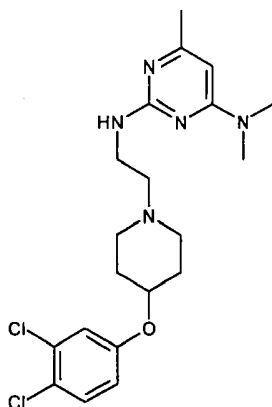
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fenyl-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 443 (M+1)

Príklad 104

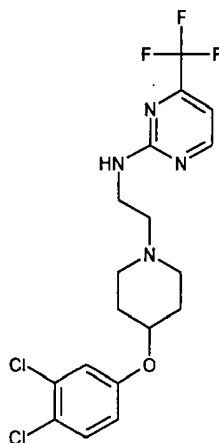
N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~4~,N~4~,6-trimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 424 (M+1)

Príklad 105

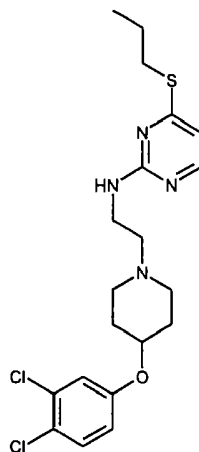
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 435 (M+1)

Príklad 106

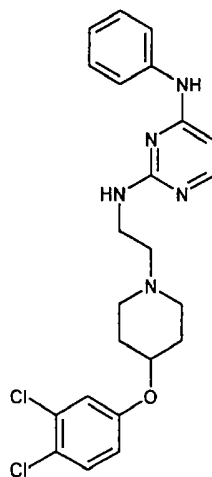
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

Príklad 107

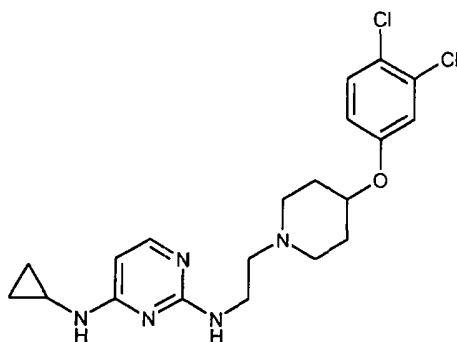
N~2~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 458 (M+1)

Příklad 108

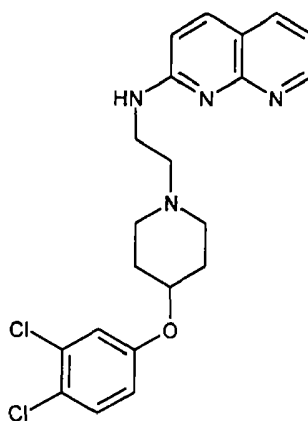
N~4~-Cyklopropyl-N~2~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 422 (M+1)

Příklad 109

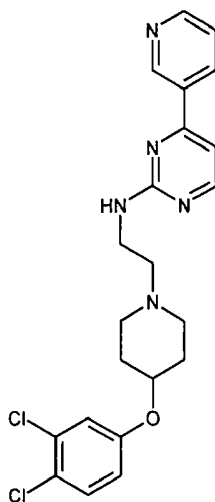
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}[1,8]naftyridín-2-amín



MS: APCI (+ve) 417 (M+1)

Príklad 110

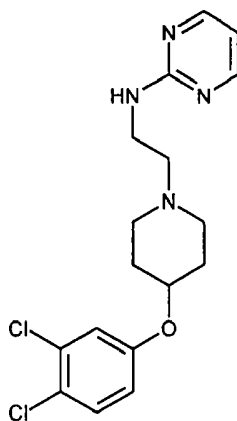
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 444 (M+1)

Príklad 111

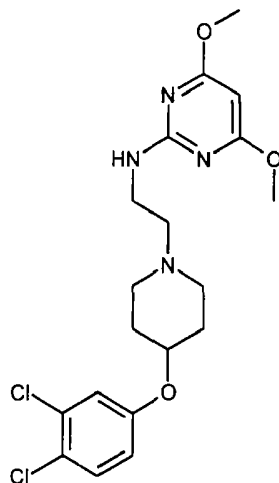
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 367 (M+1)

Príklad 112

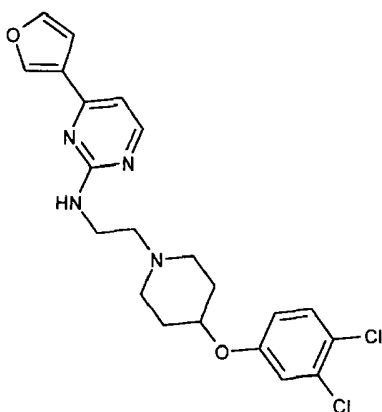
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,6-dimetoxy-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 113

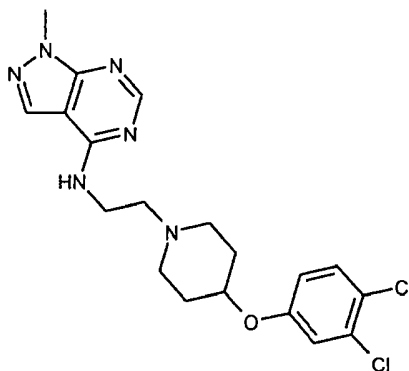
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(3-furyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 433 (M+1)

Príklad 114

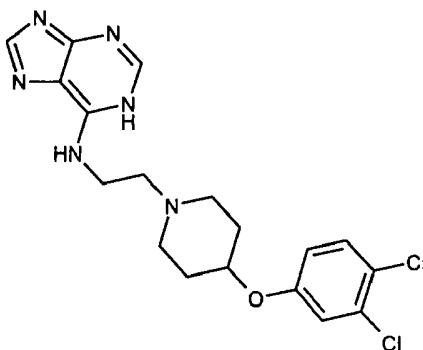
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-amín



MS: APCI (+ve) 421 (M+1)

Príklad 115

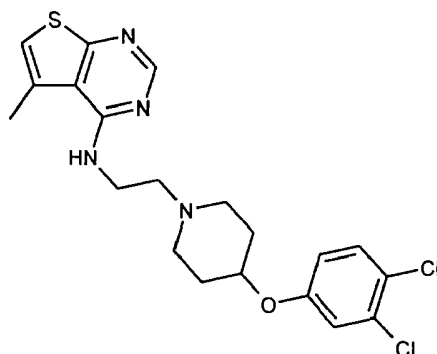
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1H-purín-6-amín



MS: APCI (+ve) 407 (M+1)

Príklad 116

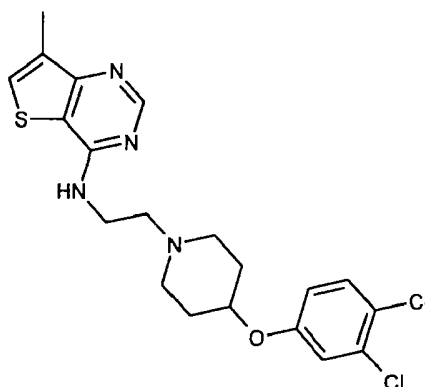
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín



MS: APCI (+ve) 437 (M+1)

Príklad 117

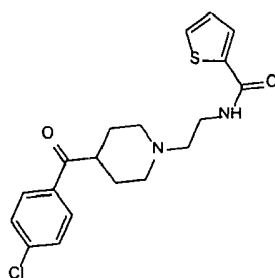
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín



MS: APCI (+ve) 437 (M+1)

Príklad 118

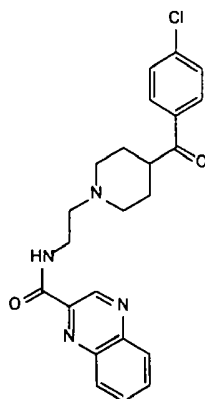
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-tiofénkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 377

Príklad 119

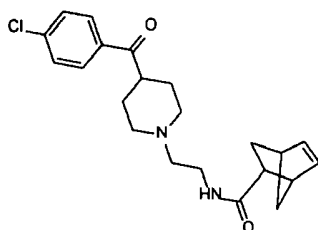
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-chinoxalínkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 120

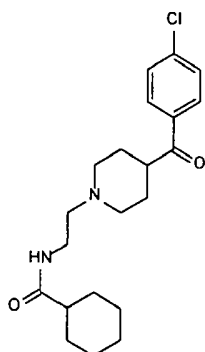
N-{2-[4-(4-Chlorobenzoyl)-1-piperidiny]etyl}bicyclo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 387

Príklad 121

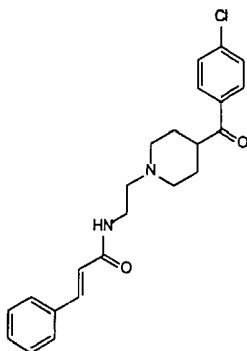
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}cyklohexánkarboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 377

Príklad 122

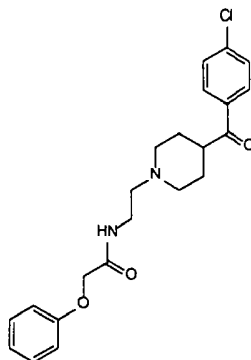
(E)-N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid



MS: APC1 (+ve) BP 397

Příklad 123

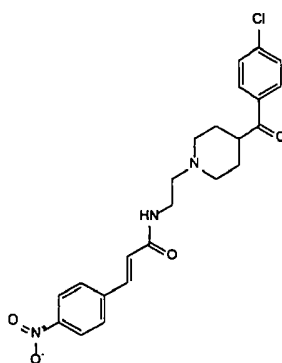
N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid



MS: APC1 (+ve) BP 401

Příklad 124

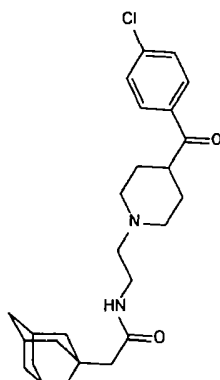
(E)-N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(4-nitrofenyl)-2-propénamid



MS: APC1 (+ve) BP 442

Príklad 125

2-(1-Adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}acetamid

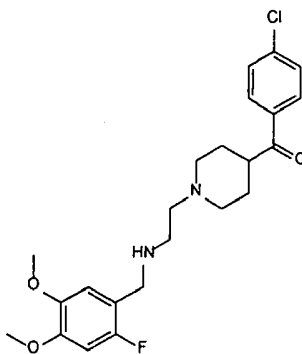


MS: APC1 (+ve) BP 443

Zlúčeniny z nasledujúcich príkladov 126 až 168 boli pripravené metódami analogickými ako metóda príkladu 30.

Príklad 126

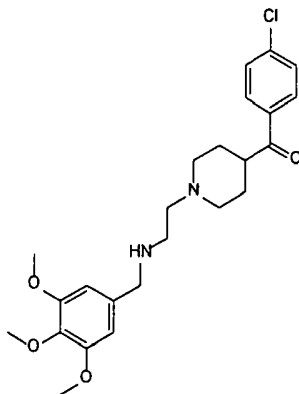
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-fluór-4,5-dimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 435

Príklad 127

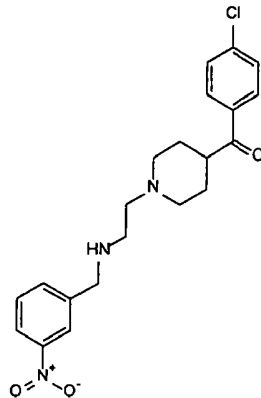
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 447

Príklad 128

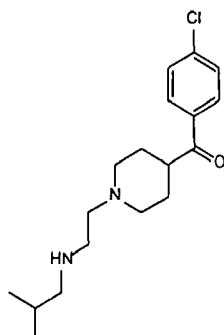
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 402

Príklad 129

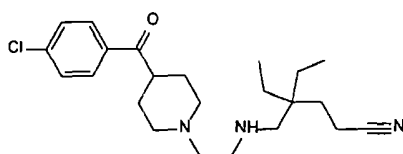
(4-Chlórfenyl){1-[2-(izobutylamino)etyl]-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 323

Príklad 130

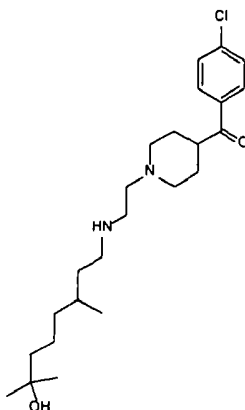
4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4-etylhexánnitril



MS: APC1 (+ve) BP 404

Príklad 131

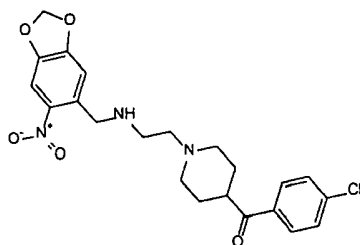
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimetyloktyl)amino]etyl}-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 132

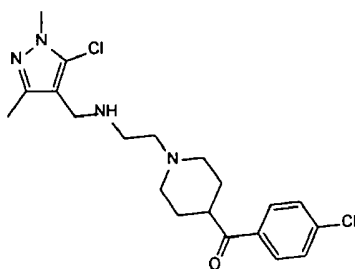
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 446

Príklad 133

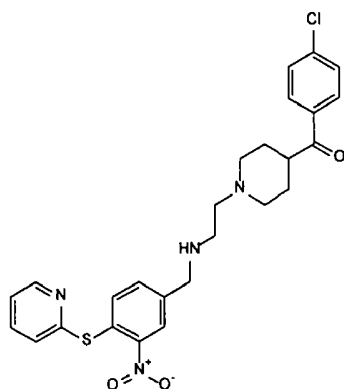
[1-(2-[[5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 409

Príklad 134

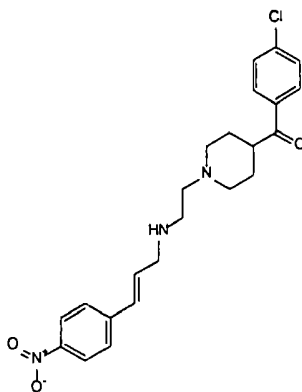
(4-Chlórfenyl)[1-(2-{{3-nitro-4-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl}amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 511

Príklad 135

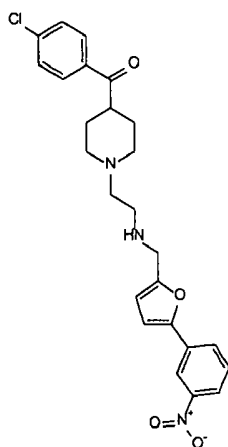
(4-Chlórfenyl)[1-(2-{{[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 428

Príklad 136

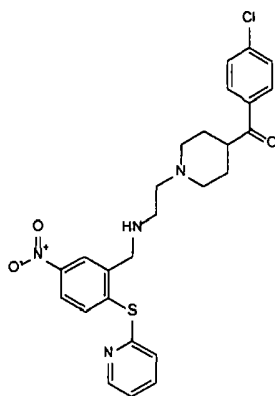
(4-Chlórfenyl){1-[2-({[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]metyl}amino)etyl]-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 468

Príklad 137

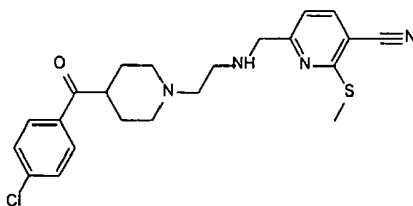
(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[5-nitro-2-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 511

Příklad 138

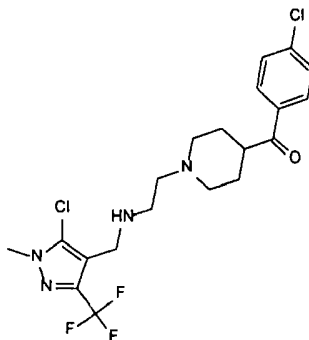
6-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-2-(metylsulfanyl)nikotinonitril



MS: APC1 (+ve) BP 429

Příklad 139

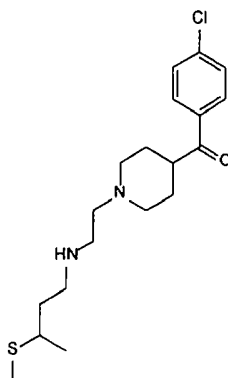
{1-[2-({[5-Chlór-1-metyl-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl)amino)etyl]-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 463

Příklad 140

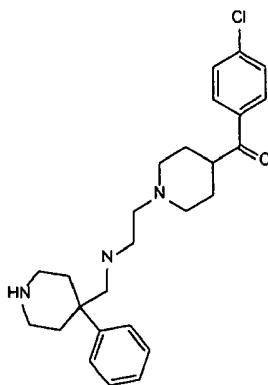
(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[3-(metylsulfanyl)butyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 369

Příklad 141

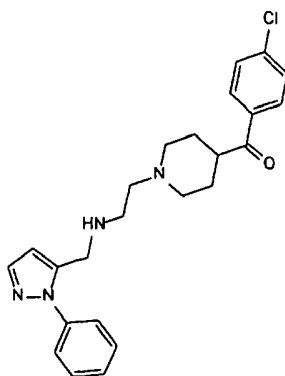
(4-Chlórphenyl)[1-(2-[[4-fenyl-4-piperidiny]metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 440

Příklad 142

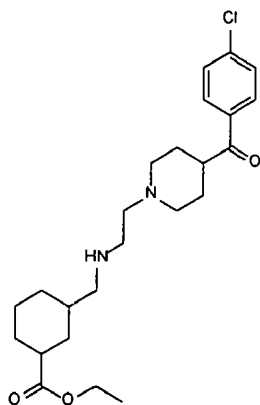
(4-Chlórphenyl)[1-(2-[[1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl]metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 143

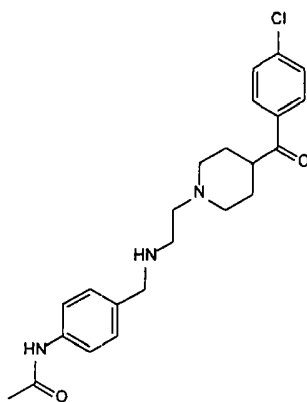
Etyl 3-[(2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]cyklohexánkarboxylát



MS: APC1 (+ve) BP 435

Príklad 144

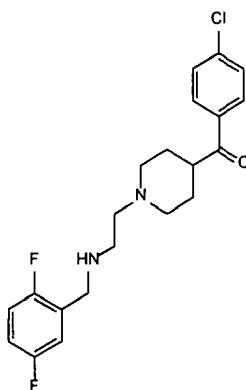
N-{4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]fenyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 414

Príklad 145

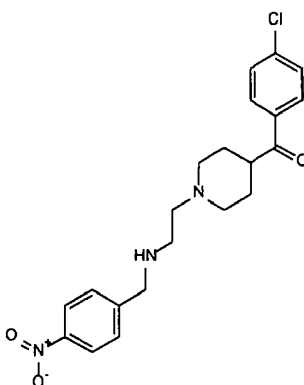
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,5-difluórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 393

Príklad 146

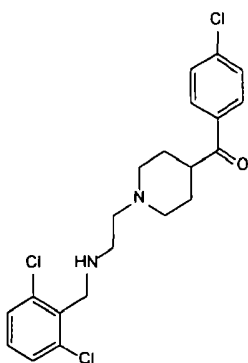
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 402

Príklad 147

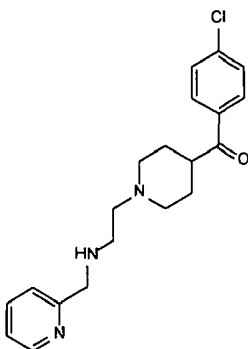
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 425

Príklad 148

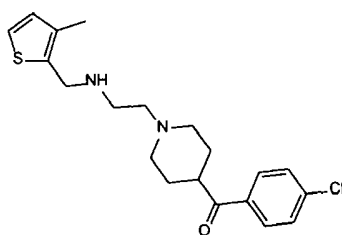
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-pyridinylmetyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 358

Príklad 149

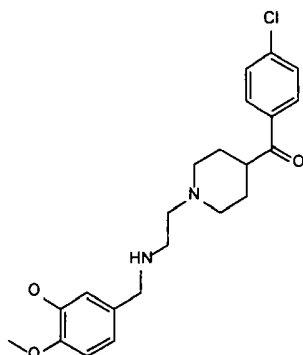
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[3-metyl-2-tienyl)metyl]amino]etyl]-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 377

Príklad 150

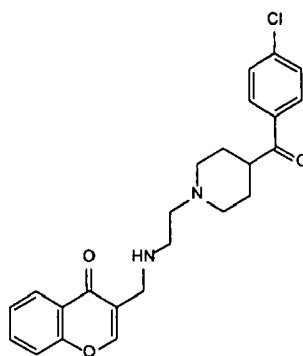
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-metoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 403

Príklad 151

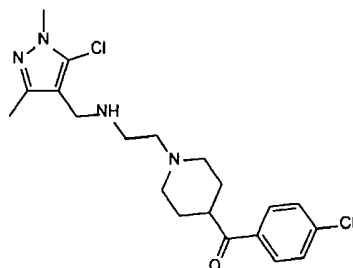
3-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4H-chromen-4-ón



MS: APC1 (+ve) BP 425

Príklad 152

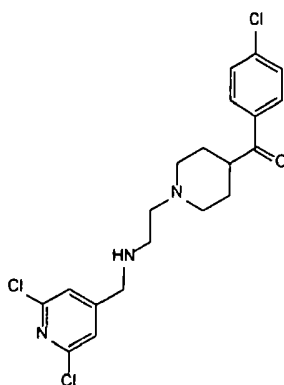
[1-(2-[[[5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]](4-chlórfenyl)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 409

Príklad 153

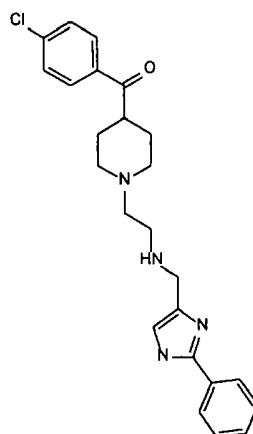
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[[2,6-dichlór-4-pyridinyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 428

Príklad 154

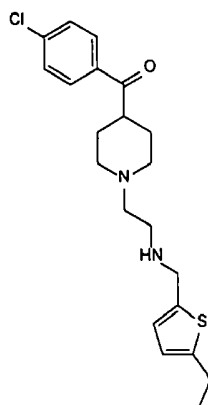
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]amino]etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 423

Príklad 155

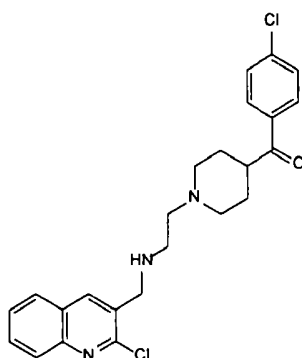
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[5-etyl-2-tienyl)metyl]amino]etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 391

Príklad 156

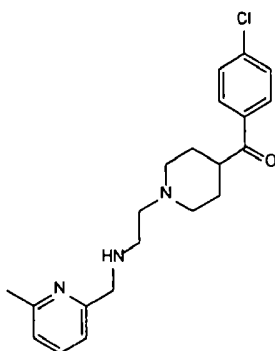
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2-chlór-3-chinolín]metyl]amino)etyl]-4-piperidín]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 442

Príklad 157

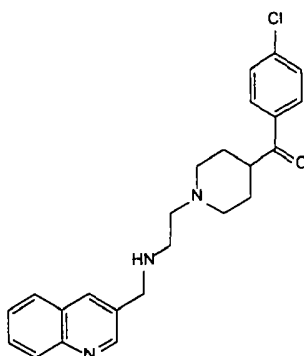
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[6-metyl-2-pyridín]metyl]amino)etyl]-4-piperidín]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 372

Příklad 158

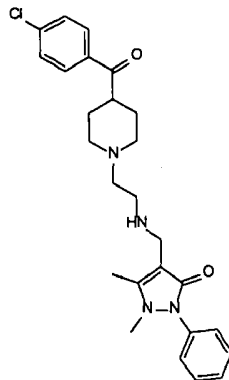
(4-Chlórphenyl)(1-{2-[(3-chinolinylmetyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 408

Příklad 159

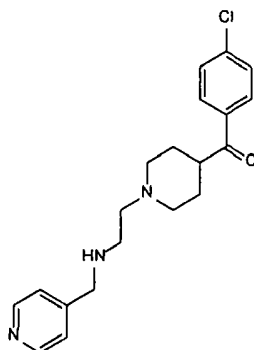
4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-1,5-dimetyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ón



MS: APC1 (+ve) BP 467

Príklad 160

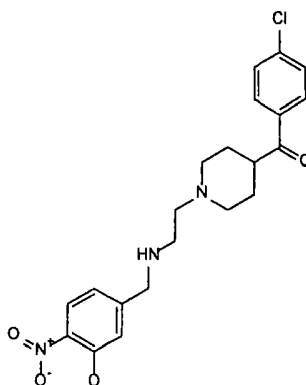
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(4-pyridinylmetyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 358

Príklad 161

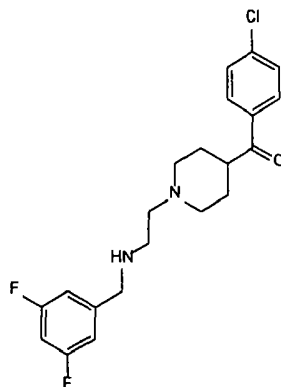
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 418

Príklad 162

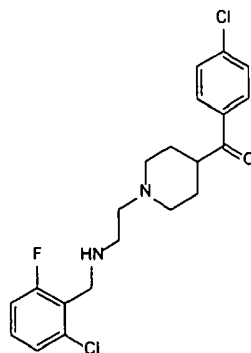
(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3,5-difluórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 393

Príklad 163

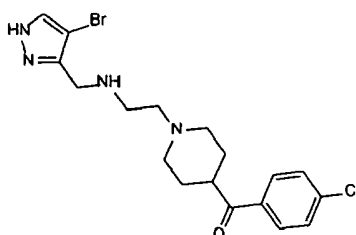
(1-{2-[(2-Chlór-6-fluórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)(4-chlórfenyl)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 409

Príklad 164

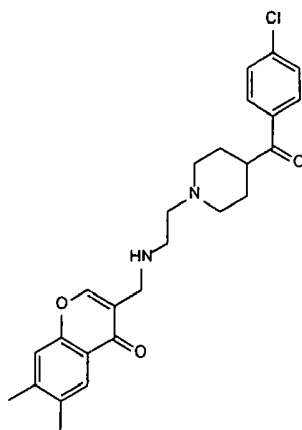
[1-(2-{[(4-Bróm-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón



MS: APC1 (+ve) BP 427

Príklad 165

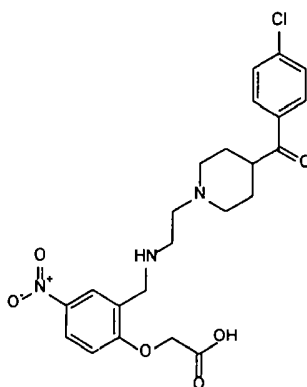
3-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-6,7-dimetyl-4H-chromen-4-ón



MS: APC1 (+ve) BP 453

Príklad 166

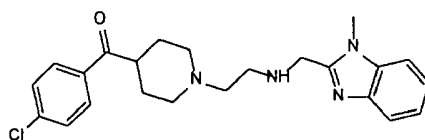
Kyselina 2-{2-[(2-[4-(4-chlorobenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4-nitrofenoxy}octová



MS: APC1 (+ve) BP 476

Príklad 167

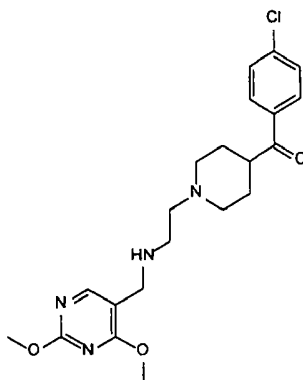
(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón



MS: APC1 (+ve) BP 411

Príklad 168

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[[2,4-dimetoxi-5-pyrimidiny]metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón

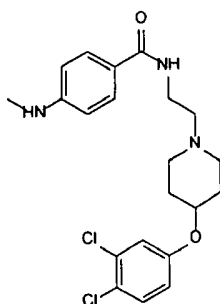


MS: APC1 (+ve) BP 419

Zlúčeniny z nasledujúcich príkladov 169 až 209 boli pripravené metódami analogickými ako metóda príkladu 2.

Príklad 169

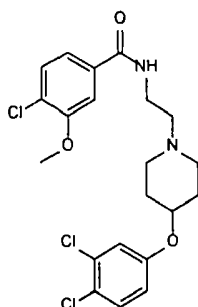
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(metylamino)benzamid



MS: APC1 (+ve) BP 422

Príklad 170

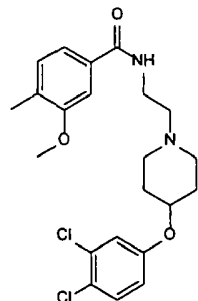
4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 459

Príklad 171

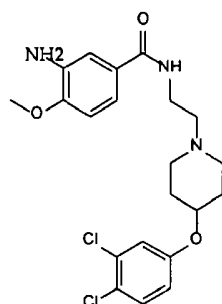
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxy-4-metylbenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 437

Príklad 172

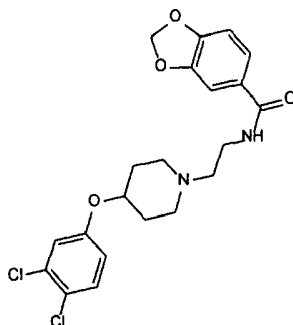
3-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 438

Príklad 173

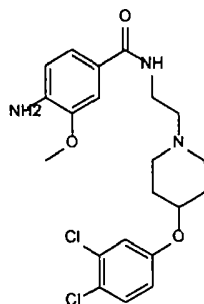
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzodioxol-5-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 437

Príklad 174

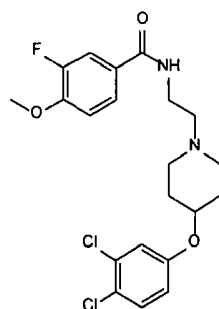
4-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 438

Príklad 175

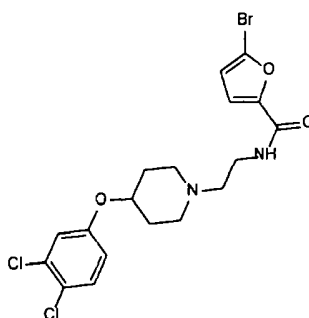
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluór-4-metoxybenzamid



MS: APC1 (+ve) BP 441

Príklad 176

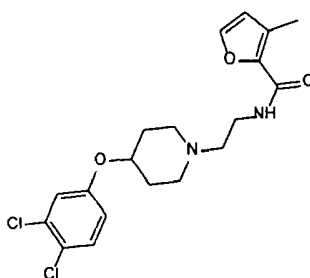
5-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 177

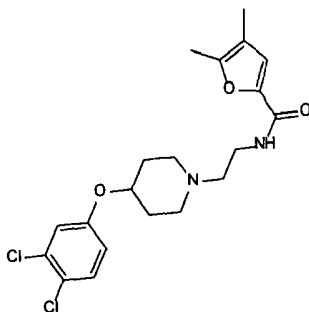
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metyl-2-furamid



MS: APC1 (+ve) BP 397

Príklad 178

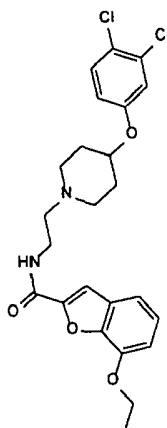
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,5-dimetyl-2-furamid



MS: APC1 (+ve) BP 411

Príklad 179

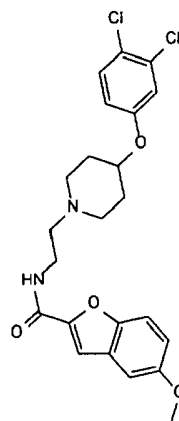
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 477

Příklad 180

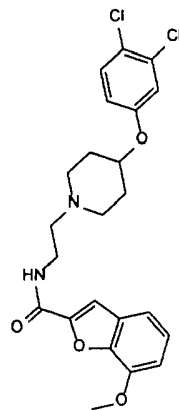
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxy-1-benzofurán-2-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Příklad 181

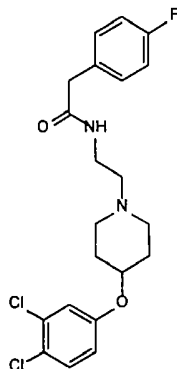
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 463

Príklad 182

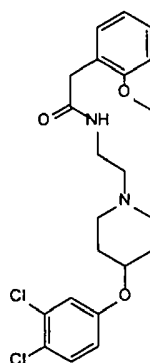
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-fluórfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 425

Príklad 183

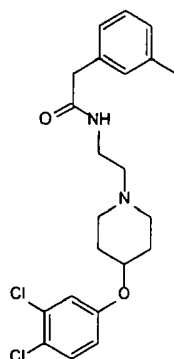
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metoxyfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 437

Príklad 184

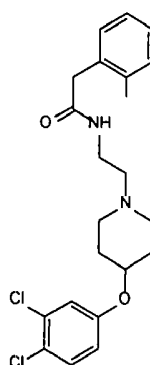
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metylphenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 421

Príklad 185

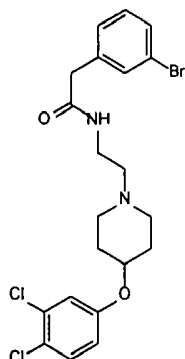
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metylphenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 421

Příklad 186

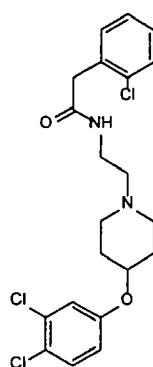
2-(3-Brómfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 487

Příklad 187

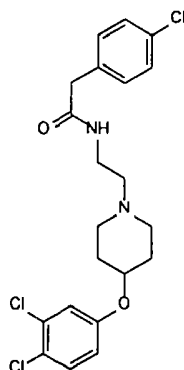
2-(2-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 441

Príklad 188

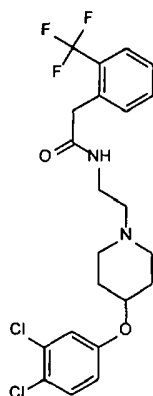
2-(4-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 443

Príklad 189

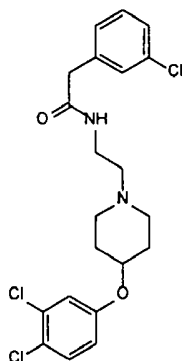
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(trifluórmetyl)fenyl]acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 475

Příklad 190

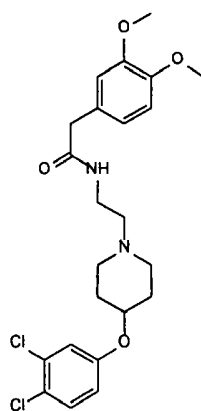
2-(3-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 441

Příklad 191

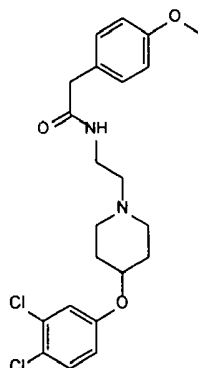
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dimetoxyfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 467

Príklad 192

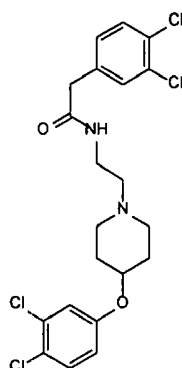
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metoxyfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 437

Príklad 193

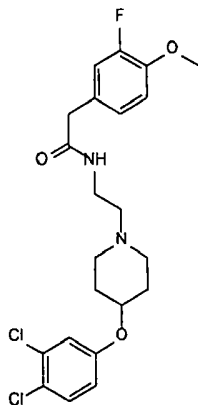
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dichlórfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 477

Príklad 194

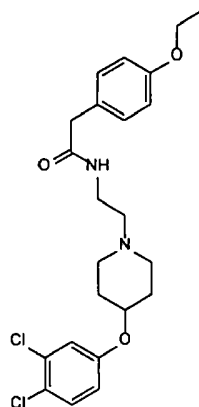
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-fluór-4-metoxyfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 455

Príklad 195

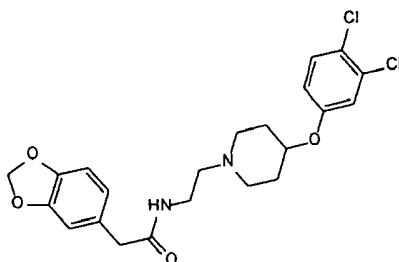
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-etoxyfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 451

Príklad 196

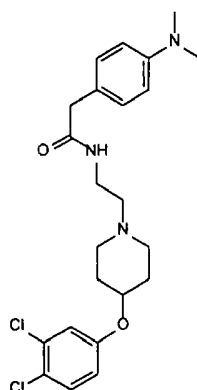
2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 451

Príklad 197

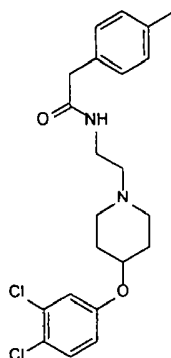
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 450

Príklad 198

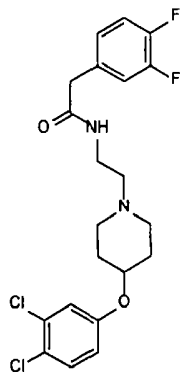
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metylfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 421

Príklad 199

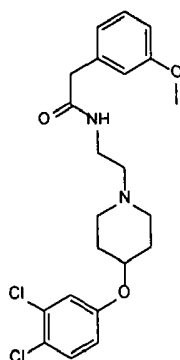
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-difluórfenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 443

Príklad 200

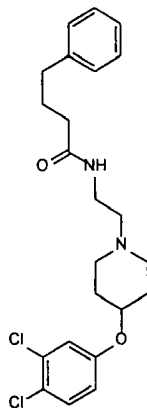
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metoxifyenyl)acetamid



MS: APC1 (+ve) BP 437

Príklad 201

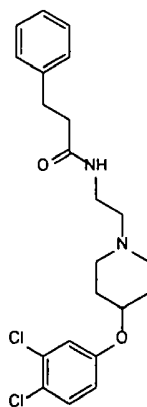
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fenylbutánamid



MS: APC1 (+ve) BP 435

Príklad 202

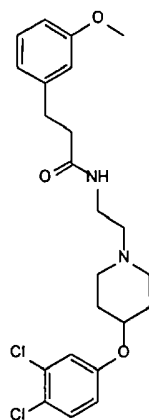
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenylpropánamid



MS: APC1 (+ve) BP 421

Príklad 203

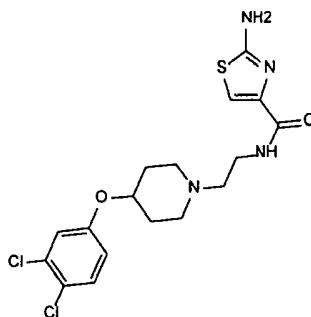
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(3-metoxifyenyl)propánamid



MS: APC1 (+ve) BP 451

Príklad 204

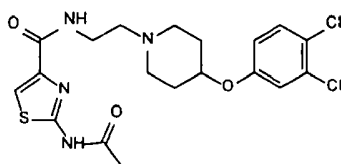
2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 416

Príklad 205

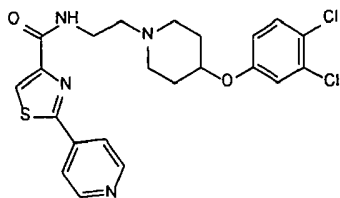
2-(Acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 457

Príklad 206

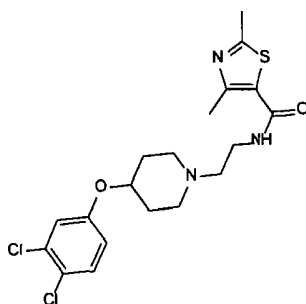
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-pyridinyl)-1,3-tiazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 477

Príklad 207

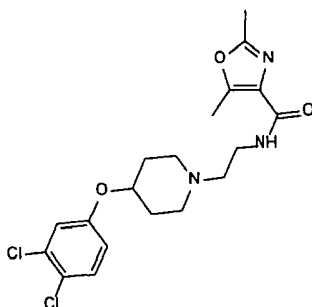
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 428

Príklad 208

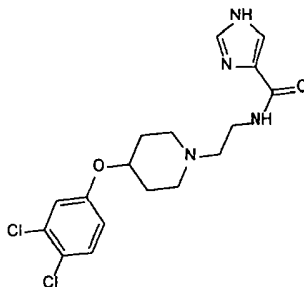
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 412

Príklad 209

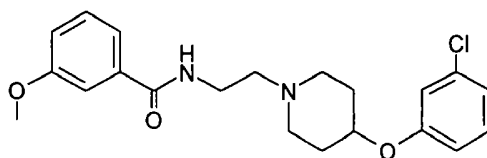
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1H-imidazol-4-karboxamid



MS: APC1 (+ve) BP 385.

Príklad 210

N-{2-[4-(3,4-Chlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid



(i) 2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etylamin trifluóracetát

Pripravený metódou podľa príkladu 1, kroky (i) až (iv), použitím 3-chlórfenolu, čím sa získal produkt vo forme oleja (0,5 g), ktorý sa použil priamo v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

(ii) N-{2-[4-(3,4-Chlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid

Produkt z vyššie uvedeného kroku (i) (0,3 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (490 ml) a pridal sa trietylamin (4 ekvivalenty) a 3-metoxybenzoylchlorid (1 ekvivalent). Po 72 hodinách pri teplote miestnosti sa pridala voda, organická fáza sa oddelila, vysušila a nakoncentrovala na gumovitý zvyšok. Produkt sa rozpustil v dichlórmétáne a pridal sa 1,0 M éterického roztoku chloridu sodného za vzniku titulného produktu vo forme tuhej látky (0,1 g).

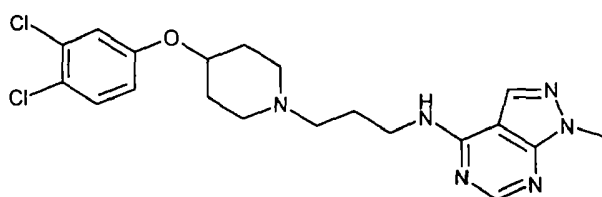
Teplota topenia: 175 – 176 °C

MS: APCI (+ve): 389 (M+H)

^1H NMR: δ (DMSO) 8,87 (t, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,82 (m, 1/2H), 4,61 (m, 1/2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (m, 3H), 3,68 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H)

Príklad 211

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-amín



(i) 2-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Roztok produktu z kroku (ii) príkladu 1 (2,0 g), 2-(3-brómpropyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (1,61 g) a trietylamínu (2,5 ml) v dichlórmétáne (40 ml) sa zahrieva na reflux 48 hodín. Reakčná zmes sa rozdelila medzi etylacetát a vodu a organická vrstva sa vysušila a odparila za zníženého tlaku. Produkt sa vyčistil chromatografiou elúciou 4 % metanolom v dichlórmétáne. Výťažok 0,839 g.

MS: APCI (+ve) 433 (M+1)

(ii) 3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propylamín, dihydrochloridová soľ

Produkt z kroku (i) (0,83 g) a hydrazínhydrát (0,1 ml) v etanole sa zahrieva na reflux 6 hodín. Zrazenina sa odfiltrovala a rozdelila medzi 2 M kyselinu chlorovodíkovú a dichlórmétán, tuhá látka sa odfiltrovala, vodná vrstva sa upravila na bážické pH vodným roztokom hydroxidu draselného a extrahovala sa dichlórmétánom. Organická vrstva sa vysušila, odparila za zníženého tlaku a dihydrochloridová soľ sa vytvorila pomocou éterického chlorovodíka. Výťažok 0,28 g.

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 11,11 (br s, 1H), 8,13 (br s, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10-7,06 (br m, 1H), 4,84 (br s, 0,5H), 4,65 (br s, 0,5H), 3,60-2,90 (m, 8H), 2,24-2,01 (m, 6H).

(iii) N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-amín

Produkt z kroku (ii) (0,08 g), 4-chlór-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín (0,054 g) a diizopropyletylamín (0,082 g) v 1-metyl-2-pyrolidinóne (2 ml) sa 3 hodiny zahrieval na 50 °C. Reakčná zmes sa zriedila etylacetátom a premyla vodou. Organická vrstva sa vysušila a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Produkt sa vyčistil chromatografiou elúciou 9 % metanolom v dichlórmétáne. Výťažok 0,052 g.

MS: APCI (+ve) 435 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8,25-8,22 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (q, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H).

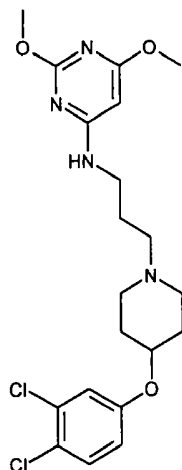
Teplota topenia: 120-124 °C

Priklady 212 – 255

Produkt z kroku (ii) príkladu 211 (1,5 mg), príslušný aktivovaný halogénaromát (1,25 ekvivalentov), diizopropyletylamín (10 ekvivalentov) v 1-metyl-2-pyrolidinóne (0,15 ml) sa zahrievali na 100 °C 24 hodín. Reakčná zmes sa odparila dosucha a zvyšok sa rozpustil v dimetylsulfoxide (0,4 ml).

Príklad 212

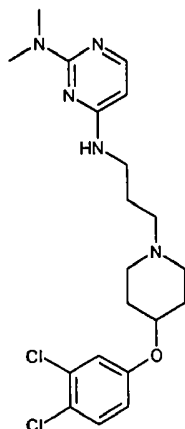
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,6-dimetoxy-4-pyrimidínamín



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

Príklad 213

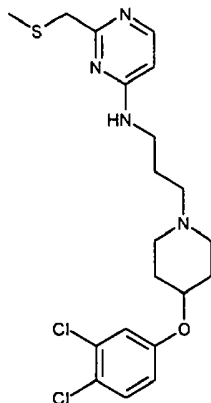
N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 424 (M+1)

Príklad 214

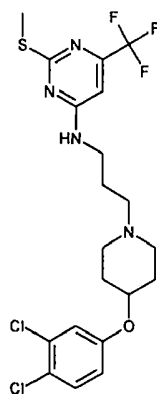
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

Príklad 215

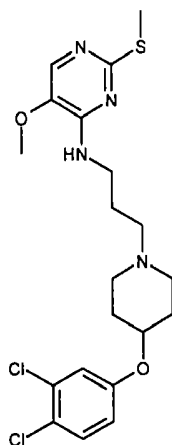
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-6-(trifluórmetyl)-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 495 (M+1)

Príklad 216

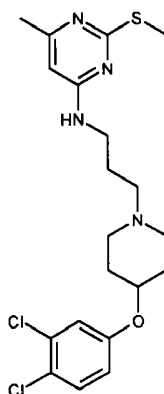
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxi-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 457 (M+1)

Príklad 217

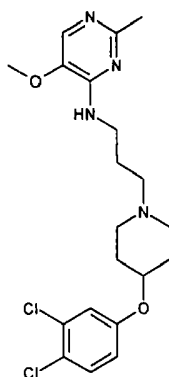
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

Príklad 218

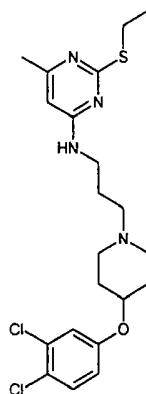
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxý-2-metyl-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 425 (M+1)

Príklad 219

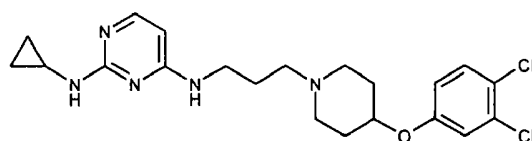
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(etylsulfanyl)-6-metyl-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 455 (M+1)

Príklad 220

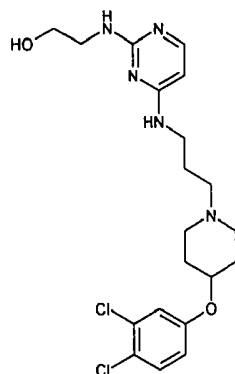
N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 436 (M+1)

Příklad 221

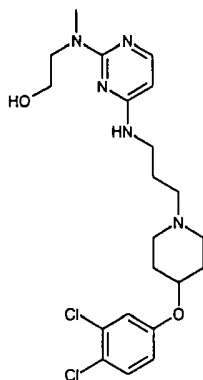
2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidinyl]amino]-1-ethanol



MS: APCI (+ve) 440 (M+1)

Příklad 222

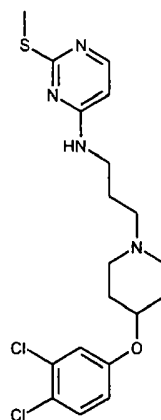
2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidinyl](metyl)amino]-1-ethanol



MS: APCI (+ve) 454 (M+1)

Príklad 223

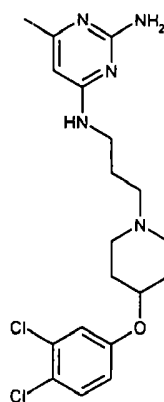
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 224

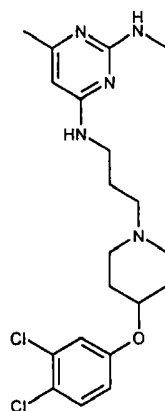
N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 410 (M+1)

Príklad 225

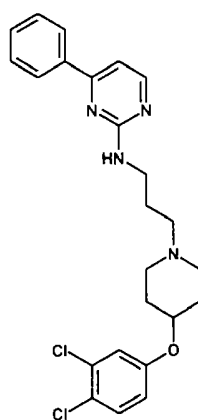
N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 424 (M+1)

Príklad 226

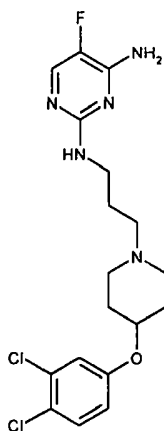
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-fenyl-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 457 (M+1)

Príklad 227

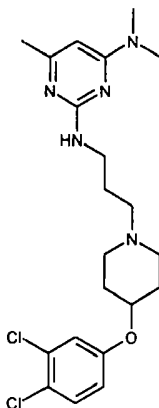
N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidínyl]propyl}-5-fluór-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 414 (M+1)

Príklad 228

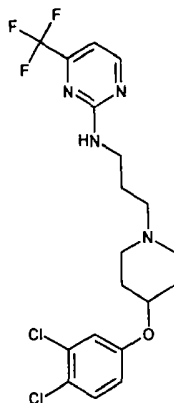
N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidínyl]propyl}-N~4~,N~4~,6-trimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 438 (M+1)

Príklad 229

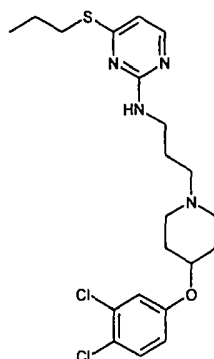
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 449 (M+1)

Príklad 230

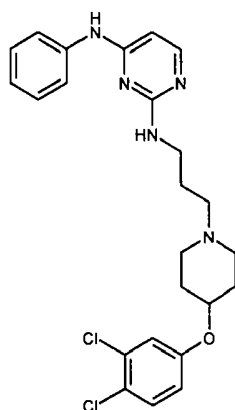
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 455 (M+1)

Príklad 231

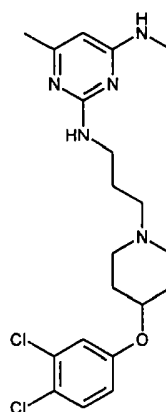
N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 472 (M+1)

Príklad 232

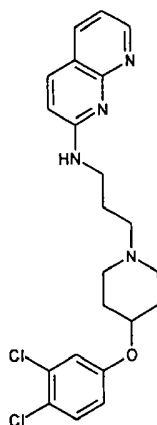
N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 424 (M+1)

Príklad 233

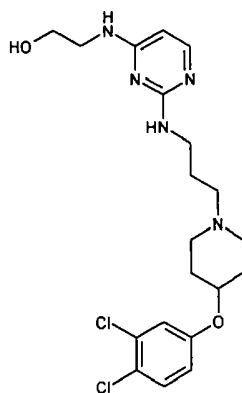
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}[1,8]naftyridín-2-amín



MS: APCI (+ve) 431 (M+1)

Príklad 234

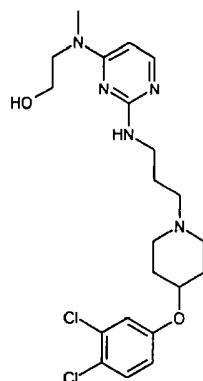
2-[[2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny]amino]-1-etanol



MS: APCI (+ve) 440 (M+1)

Příklad 235

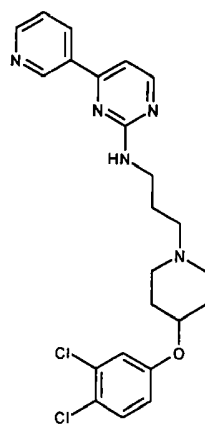
2-[[2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny](metyl)amino)-1-ethanol



MS: APCI (+ve) 454 (M+1)

Příklad 236

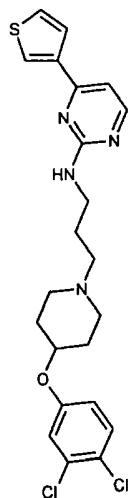
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-pyridiny)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 458 (M+1)

Príklad 237

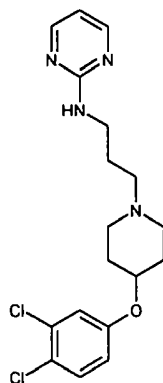
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-tienyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 463 (M+1)

Príklad 238

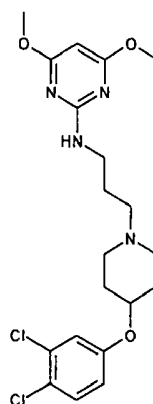
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 381 (M+1)

Príklad 239

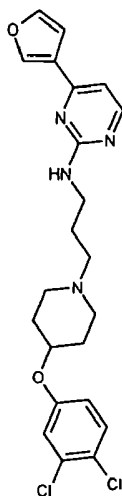
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4,6-dimetoxy-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

Príklad 240

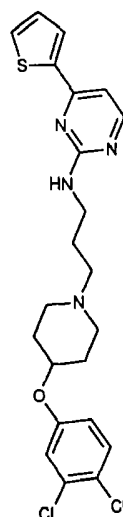
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-furyl)-2-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 447 (M+1)

Příklad 241

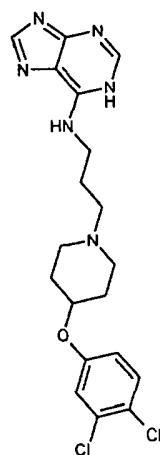
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(2-tienyl)-2-pyrimidinamín



MS: APCI (+ve) 463 (M+1)

Příklad 242

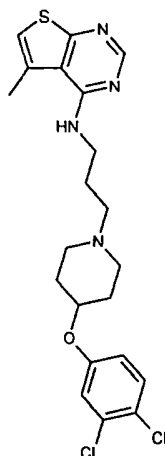
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1H-purín-6-amín



MS: APCI (+ve) 421 (M+1)

Příklad 243

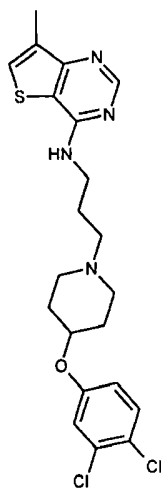
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín



MS: APCI (+ve) 451 (M+1)

Příklad 244

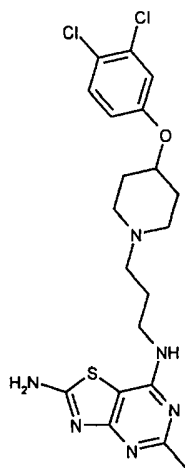
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín



MS: APCI (+ve) 451 (M+1)

Příklad 245

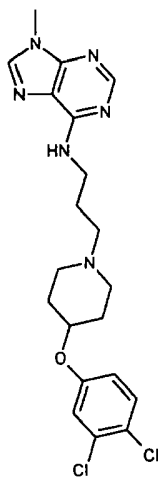
N-7~{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-2,7-diamín



MS: APCI (+ve) 467 (M+1)

Příklad 246

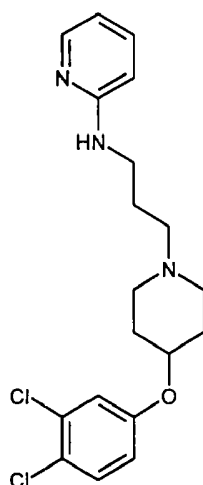
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-9-metyl-9H-purín-6-amín



MS: APCI (+ve) 435 (M+1)

Příklad 247

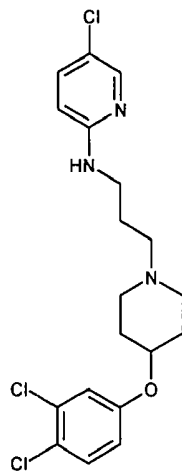
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín



MS: APCI (+ve) 379 (M+1)

Příklad 248

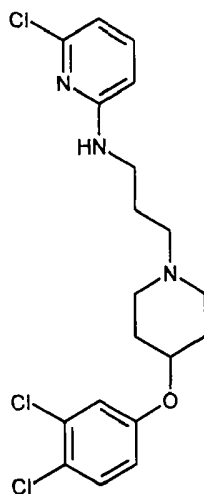
5-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín



MS: APCI (+ve) 414 (M+1)

Príklad 249

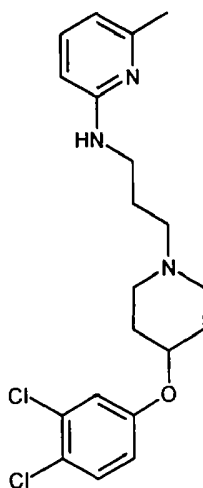
6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamin



MS: APCI (+ve) 414 (M+1)

Príklad 250

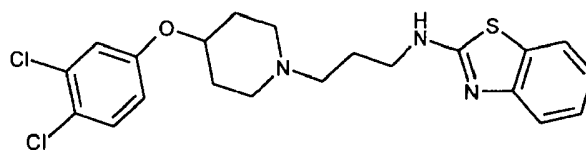
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-pyridínamin



MS: APCI (+ve) 494 (M+1)

Príklad 251

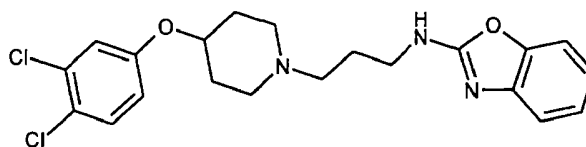
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzotiazol-2-amín



MS: APCI (+ve) 436 (M+1)

Príklad 252

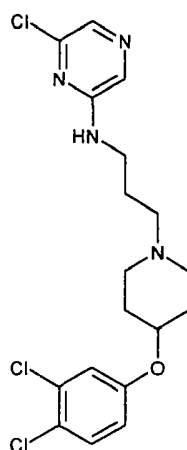
N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amín



MS: APCI (+ve) 420 (M+1)

Príklad 253

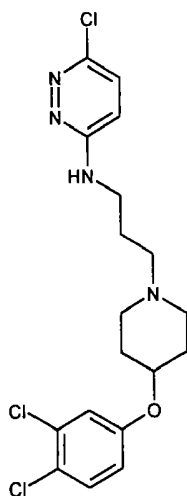
6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrazínamin



MS: APCI (+ve) 415 (M+1)

Príklad 254

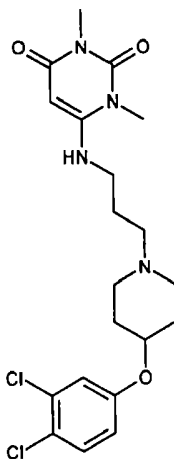
6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-3-pyridazínamín



MS: APCI (+ve) 417 (M+1)

Príklad 255

6-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndión



MS: APCI (+ve) 441 (M+1)

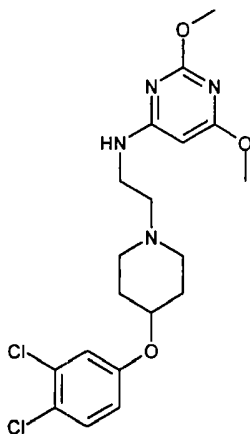
Príklady 256 – 292

Produkt z kroku (iv) príkladu 1 (2,07 mg), príslušný aktivovaný halogénaromát (1,25 ekvivalentov), diizopropyletylamín (10 ekvivalentov) v 1-metyl-2-pyrrolidinóne (0,15

ml) sa zahrievali na 100 °C 24 hodín. Reakčná zmes sa odparila dosucha a zvyšok sa rozpustil v dimetylsulfoxide (0,4 ml).

Príklad 256

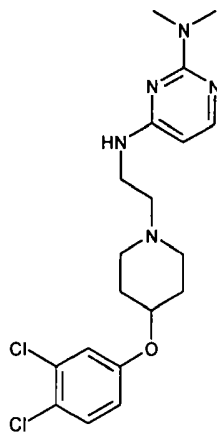
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,6-dimetoxi-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 257

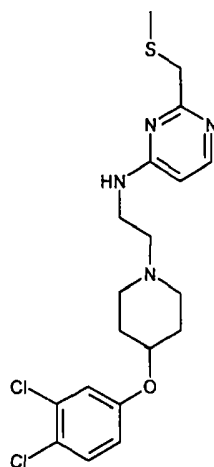
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 410 (M+1)

Príklad 258

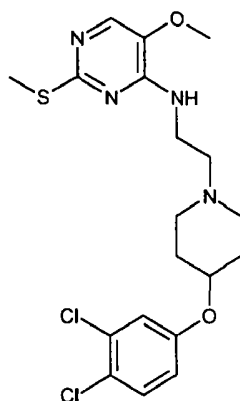
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 259

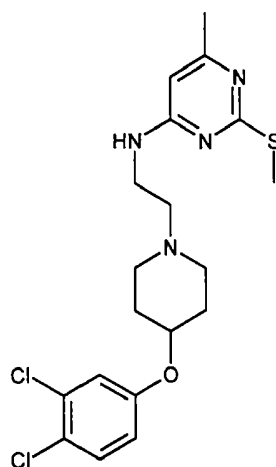
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxi-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin



MS: APCI (+ve) 443 (M+1)

Príklad 260

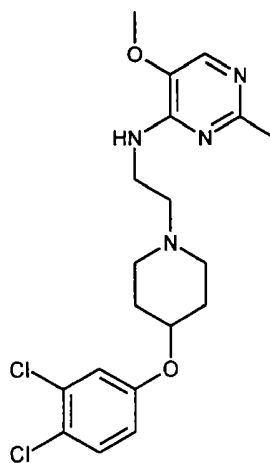
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidinamín



MS: APCI (+ve) 427 (M+1)

Príklad 261

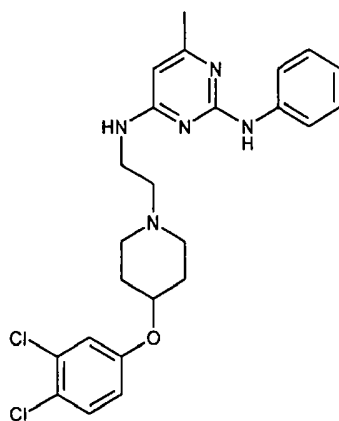
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxi-2-metyl-4-pyrimidinamín



MS: APCI (+ve) 411 (M+1)

Príklad 262

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín



MS: APCI (+ve) 472 (M+1)

Farmakologická analýza

Test toku vápnika $[Ca^{2+}]_i$

a) Ľudské eozinofily

Ľudské eozinofily boli izolované z periférnej krvi antikoagulovanej pomocou EDTA podľa publikovaného opisu (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, **145**, 105-110). Bunky sa resuspendovali ($5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$) a napustili $5 \mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2,2 \mu\text{l/ml}$ (Molecular Probes) v roztoku s nízkym obsahom draslíka (LKS; NaCl 118 mM, MgSO_4 0,8 mM, glukóza 5,5 mM, Na_2CO_3 8,5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, CaCl_2 1,8 mM, BSA 0,1 %, pH 7,4) počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Po napustení sa bunky centrifugovali pri 200 g počas 5 min a resuspendovali sa v LKS pri $2,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$. Bunky sa potom preniesli do 96-jamkových platničiek FLIPr (platničky Poly-D-Lysine od Becton Dickinson predinkubované $5 \mu\text{M}$ fibronektínu počas dvoch hodín) pri 100 ml/jamku. Platnička sa centrifugovala pri 200 g počas 5 min a bunky sa premyli dvakrát LKS ($200 \mu\text{l}$; laboratórna teplota).

Zlúčenina podľa príkladov sa vopred rozpustila v DMSO a pridala sa do konečnej koncentrácie 0,1 % (objem/objem) DMSO. Testy sa iniciovali pridaním A_{50} koncentrácie eotaxínu a prechodné zvýšenie fluorescence fluo-3 ($I_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ a $I_{\text{Em}} =$

520 nm) sa monitorovalo pomocou prístroja FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

b) Ľudské monocyty

Ľudské monocyty boli izolované z periférnej krvi antikoagulovanej pomocou EDTA podľa publikovaného opisu (Cunoosamy & Holbrook, *J. Leukocyte Biology*, 1998, S2, 13). Bunky sa resuspendovali ($5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$) v LKS a napustili sa $5 \mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2,2 \mu\text{l/ml}$ (Molecular Probes) počas jednej hodiny pri laboratórnej teplote. Po napustení sa bunky centrifugovali pri 200 g počas 5 min a resuspendovali sa v LKS pri $0,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$. Bunky sa potom preniesli do 96-jamkových platničiek FLIPr (Costar). Do každej jamky sa pridalo $100 \mu\text{l}$ buniek s koncentráciou $0,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$. Platničky sa centrifugovali (200 g; 5 min; laboratórna teplota), aby sa bunky mohli prichytiť. Po centrifugovaní sa bunky premyli dvakrát LKS ($200 \mu\text{l}$; laboratórna teplota).

Zlúčenina podľa príkladov sa vopred rozpustila v DMSO a pridala sa do konečnej koncentrácie 0,1 % (objem/objem) DMSO. Testy sa iniciovali pridaním A_{50} koncentrácie MIP-1 α a prechodné zvýšenie fluorescence fluo-3 ($I_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ a $I_{\text{Em}} = 520 \text{ nm}$) sa monitorovalo pomocou prístroja FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Zistilo sa, že zlúčeniny z príkladov sú antagonistami eotaxínom sprostredkovaného $[\text{Ca}^{2+}]_i$ v ľudských eozinofiloch a/alebo antagonistami MIP-1 α sprostredkovaného $[\text{Ca}^{2+}]_i$ v ľudských monocytoch.

Chemotaxia ľudských eozinofilov

Ľudské eozinofily boli izolované z periférnej krvi antikoagulovanej pomocou EDTA podľa publikovaného opisu (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Bunky sa resuspendovali pri $10 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ v RPMI obsahujúcom 200 IU/ml penicilínu, $200 \mu\text{g/ml}$ streptomycínsulfátu a suplementovali sa 10 % HIFCS pri laboratórnej teplote.

Eozinofily ($700 \mu\text{l}$) sa predinkubovali v priebehu 15 min pri 37°C pomocou $7 \mu\text{l}$ buď vehikula alebo zlúčeniny ($100 \times$ požadovaná konečná koncentrácia v 10 %

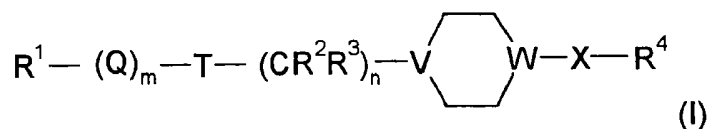
DMSO). Chemotaktická platnička (ChemoTx, 3µm póry, Neuroprobe) sa napustila 28 µl koncentrácie eotaxínu (0,1 až 100 nM) obsahujúceho určitú koncentráciu zlúčeniny podľa príkladov alebo rozpúšťadla do dolných jamiek chemotaktickej platničky. Na jamky sa potom umiestnil filter a na vrch filtra sa pridalo 25 µl eozinofilovej suspenzie. Platnička sa inkubovala 1 hod pri 37 °C v zvlhčovanom inkubátore s atmosférou 95 % vzduch/5 % CO₂, aby sa umožnila chemotaxia.

Médium obsahujúce bunky, ktoré nemigrovali, sa opatrne odsalo sponad filtra a zlikvidovalo. Filter sa premyl raz fosfátom tlmeným fyziologickým roztokom (PBS – phosphate buffered saline) obsahujúcim 5 mM EDTA, aby sa odstránili akékoľvek priľnuté bunky. Bunky, ktoré migrovali cez filter, sa peletovali centrifugovaním (300 x g počas 5 min pri laboratórnej teplote), filter sa odstránil a supernatant sa preniesol do každej jamky 96-jamkovej platničky (Costar). Peletované bunky sa lýzovali pridaním 28 µl PBS obsahujúceho 0,5 % Triton x 100 a nasledovali dva cykly zmrazenia a rozmrazenia. Bunkový lyzát sa potom pridal do supernatantu. Počet migrujúcich eozinofilov sa kvantifikoval podľa metódy Strath et al., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209, meraním aktivity eozinofilovej peroxidázy v supernatante.

Zistilo sa, že isté zlúčeniny z príkladov sú antagonistami eotaxínom sprostredkovanej chemotaxie ľudských eozinofilov.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Modulatory chemokínovej aktivity všeobecného vzorca I



kde:

R^1 predstavuje C_1 - C_{12} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: kyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyltio a C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, alebo

R^1 predstavuje 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až dva kruhové atómy uhlíka, ktoré tvoria karbonylové skupiny a ktoré môžu obsahovať až 4 kruhové heteroatómy nezávisle vybrané spomedzi dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruhový systém je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, kyano, nitro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxykarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^5R^6$, C_3 - C_6 cykloalkyl-amino, C_1 - C_6 alkyltio, C_1 - C_6 alkyltio C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylkarbonylamino, $-C(O)NR^7R^8$, sulfónamido, (di) C_1 - C_6 alkylsulfónamido, fenyl, fenylamino, nitro-fenyl, pyridyl, pyridyltio, benzodioxanyl, tienyl, furanyl a $C(O)R^9$ -substituovaný C_1 - C_6 alkyl alebo C_1 - C_6 alkoxyl;

m je 0 alebo 1;

Q predstavuje skupinu OCH_2 , C_1 - C_4 alkylén alebo C_2 - C_4 alkenylén;

T predstavuje skupinu $C(O)NH$, alebo keď m je 0, T môže okrem toho predstavovať väzbu alebo skupinu NH , alebo keď m je 1 a Q predstavuje C_1 - C_4 alkylén, T môže okrem toho predstavovať skupinu NH ;

n je 1, 2, 3 alebo 4;

každé R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkyl;

každé R^3 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkyl;

V predstavuje atóm dusíka;

W predstavuje atóm dusíka alebo skupinu CH;

X predstavuje atóm kyslíka alebo skupinu C(O), CH(OH), NH alebo N(C_1 - C_6 alkyl),
za predpokladu, že keď W predstavuje atóm dusíka, potom X predstavuje C(O);

R^4 predstavuje fenyľ voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi
nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, amino, nitro, kyano,
sulfonyl, sulfónamido, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy a
 C_1 - C_6 alkylsulfonyl;

R^5 a R^6 každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkyl alebo
hydroxy C_1 - C_6 alkyl, alebo R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané,
tvoria 4- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh;

R^7 a R^8 každé nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo skupinu C_1 - C_6 alkyl;

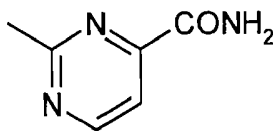
R^9 predstavuje hydroxyl alebo $-NR^7R^8$;

s výhradami, že

(a) keď m je 0, T je CONH, n je 2, 3 alebo 4 a R^2 aj R^3 predstavuje vodík, W
je CH, X je C(O) alebo CH(OH) a R^1 predstavuje substituovaný 3- až 10-členný
nenasýtený kruhový systém, potom jeden alebo viacero substituentov v kruhovom
systéme nezahŕňa hydroxyl, halogén, C_1 - C_6 alkoxy alebo C_1 - C_6 haloalkoxy, a

(b) keď W je N, X je C(O), R^4 predstavuje 3-trifluórmetylfenyl, m je 0 a T je
väzba, potom R^1 a $(CR^2R^3)_n$ vzaté spolu nepredstavujú C_1 - C_6 alkyl, a

(c) keď W je CH, X je O, n je 2 alebo 3 a R^2 aj R^3 predstavuje vodík, m je 0 a
T je NH, potom R^1 nepredstavuje skupinu



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 s výhodou predstavuje C_1 - C_{10} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: kyano, hydroxyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkyltio a C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, alebo

R^1 predstavuje 3- až 10-členný nasýtený alebo nenasýtený kruhový systém obsahujúci až dva kruhové atómy uhlíka, ktoré tvoria karbonylové skupiny, a obsahujúci až 4 kruhové heteroatómy nezávisle vybrané z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruhový systém je voliteľne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle vybranými spomedzi nasledujúcich: halogény, kyano, nitro, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, $-NR^5R^6$, C_3 - C_6 cykloalkyl-amino, C_1 - C_4 alkyltio, C_1 - C_4 alkyltio C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkylkarbonylamino, $-C(O)NR^7R^8$, fenyl, fenylamino, nitrofenyl, pyridyl, pyridyltio, benzodioxanyl, tienyl, furanyl a $C(O)R^9$ -substituovaný C_1 - C_4 alkyl alebo C_1 - C_4 alkoxy.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo nároku 2, kde m je 1 a Q predstavuje skupinu OCH_2 , C_1 - C_3 alkylén alebo C_2 - C_3 alkenylén.
4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde T predstavuje skupinu $C(O)NH$.
5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde n je 2 alebo 3.
6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde V predstavuje atóm dusíka a W predstavuje skupinu CH.
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde X predstavuje atóm kyslíka alebo skupinu $C(O)$ alebo NH .

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R⁴ predstavuje fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu.
9. Zlúčenina vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát podľa nároku 1, ktorá je vybraná spomedzi nasledujúcich:

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(dimetylamo)-2-oxoetoxy]benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-etoxybenzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-izopropoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-etoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetoxy)benzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid,

3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-hydroxybenzamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]benzamid hydrochlorid,

2-[3-{2-[4-(4-Fluórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinazoliny]-N,N-dimetylacetamid hydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-3-metoxybenzamid hydrochlorid,

3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}benzamid,

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórbenzoyl)-1-piperaziny]etyl}-2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]benzamid hydrochlorid,

N~7~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-2,7-diamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-9-metyl-9H-purín-6-amín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzotiazol-2-amín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzoxazol-2-amín,

6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-pyrazínamín,

6-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-pyridazínamín,

6-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiód,

N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metyl-propyl}-4-metyl-benzamid, hydrochloridová soľ,

N-{1-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)piperidin-1-ylmetyl]-2-metylpropyl}-3-metoxybenzamid, hydrochloridová soľ,

N-{2-[4-(3,4-Dichlóranilino)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid dihydrochlorid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N-(3-metoxybenzyl)amín
dihydrochlorid,

3-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metoxy-2,4(1H,3H)-chinazolíndiód,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluórbenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-nitrobenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metylbenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-dinitrobenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-jódbenzamid,

4-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

4-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid,

3-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

3,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fluórbenzamid,
 2,4-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-jódbenzamid,
 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-5-(trifluórmetyl)benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetoxy)benzamid,
 3,5-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(trifluórmetyl)benzamid,
 3-Kyano-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 2-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxibenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,
 3-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3,5-difluórbenzamid,
 2,3-Dichlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)nikotínamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fluór-6-(trifluórmetyl)benzamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-difluórbenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-tiofénkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-chinoxalínkarboxamid,
 Metyl 4-({2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}amino)-4-oxobutanoát,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklobutánkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-metoxycetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklohexánkarboxamid,
 (E)-N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid,
 2-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}nikotínamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenylacetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}cyklopentánkarboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(trifluórmetyl)benzamid,
 4-(terc-Butyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}benzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metylbenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-nitrobenzamid,
 N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-metylbenzamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-4-metyl-3-nitrobenzamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-kyanobenzamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-nitrobenzamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-naftamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)nikotínamid,

N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)-1,3-tiazol-4-karboxamid,

N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-2,4-pyrimidíndiamín,

2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny]amino]-1-etanol,

2-[[4-({2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}amino)-2-pyrimidiny](metyl)amino]-1-etanol,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamin,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

2-Chlór-N~4~-cyklopropyl-N~6~-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-4,6-pyrimidíndiamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxý)-1-piperidiny]etyl}-4-fenyl-2-pyrimidínamin,

N-2-[2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl]-N-4~,N-4~,6-trimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínamin,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínamin,

N-2-[2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl]-N-4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-4~-Cyklopropyl-N-2-[2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl]-2,4-pyrimidíndiamín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl[1,8]naftyridín-2-amín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidínamin,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-2-pyrimidínamin,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-4,6-dimetoxi-2-pyrimidínamin,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-4-(3-furyl)-2-pyrimidínamin,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-amín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-1H-purín-6-amín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín,

N-2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidinyl]etyl-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín,

N-2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl-2-tiofénkarboxamid,

N-2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl-2-chinoxalínkarboxamid,

N-2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl)bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxamid,

N-2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl}cyklohexánkarboxamid,

- (E)-N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-fenyl-2-propénamid,
- N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-2-fenoxyacetamid,
- (E)-N-{2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}-3-(4-nitrofenyl)-2-propénamid,
- 2-(1-Adamantyl)-N-{2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl}acetamid,
- (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-fluór-4,5-dimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
- (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3,4,5-trimetoxybenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
- (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
- (4-Chlórfenyl){1-[2-(izobutylamino)etyl]-4-piperidiny}metanón,
- 4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4-etylhexánnitril,
- (4-Chlórfenyl)(1-{2-[(7-hydroxy-3,7-dimetyloktyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,
- (4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
- [1-(2-{[(5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,
- (4-Chlórfenyl)[1-(2-{[3-nitro-4-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
- (4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(E)-3-(4-nitrofenyl)-2-propenyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,
- (4-Chlórfenyl){1-[2-({[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]metyl}amino)etyl]-4-piperidiny]metanón,
- (4-Chlórfenyl)[1-(2-{[5-nitro-2-(2-pyridinylsulfanyl)benzyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

6-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-2-(metylsulfanyl)nikotinonitril,

{1-[2-({[5-Chlór-1-metyl-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl)amino}etyl]-4-piperidiny}(4-chlórfenyl)metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[3-(metylsulfanyl)butyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(4-fenyl-4-piperidiny)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

Etyl 3-[(2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]cyklohexánkarboxylát,

N-{4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]fenyl}acetamid,

(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,5-difluórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(4-nitrobenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2,6-dichlórbenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(2-pyridiny)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny)metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(3-metyl-2-tienyl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-{2-[(3-hydroxy-4-metoxibenzyl)amino]etyl}-4-piperidiny)metanón,

3-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4H-chromen-4-ón,

[1-(2-{[(5-Chlór-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-{[(2,6-dichlór-4-pyridiny)metyl]amino}etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(5-etyl-2-tienyl)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(2-chlór-3-chinoliny)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(6-metyl-2-pyridiny)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-(2-[(3-chinoliny)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

4-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-1,5-dimetyl-2-fenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ón,

(4-Chlórfenyl)(1-(2-[(4-pyridiny)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-(2-[(3-hydroxy-4-nitrobenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)(1-(2-[(3,5-difluórbenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny]metanón,

(1-(2-[(2-Chlór-6-fluórbenzyl)amino]etyl)-4-piperidiny)(4-chlórfenyl)metanón,

[1-(2-[(4-Bróm-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny](4-chlórfenyl)metanón,

3-[(2-[4-(4-Chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-6,7-dimetyl-4H-chromen-4-ón,

Kyselina 2-{2-[(2-[4-(4-chlórbenzoyl)-1-piperidiny]etyl)amino)metyl]-4-nitrofenoxy}octová,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

(4-Chlórfenyl)[1-(2-[(2,4-dimetoxy-5-pyrimidiny)metyl]amino)etyl)-4-piperidiny]metanón,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-(metylamino)benzamid,
 4-Chlór-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxy-4-metylbenzamid,
 3-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-benzodioxol-5-karboxamid,
 4-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxybenzamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fluór-4-metoxybenzamid,
 5-Bróm-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metyl-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4,5-dimetyl-2-furamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxy-1-benzofurán-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-fluórfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metoxyfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metylfenyl)acetamid,
 N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(2-metylfenyl)acetamid,
 2-(3-Brómfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,

2-(2-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,

2-(4-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[2-(trifluórmetyl)fenyl]acetamid,

2-(3-Chlórfenyl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dimetoxyfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metoxyfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-dichlórfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-fluór-4-metoxyfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-etoxyfenyl)acetamid,

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-metylfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3,4-difluórfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(3-metoxyfenyl)acetamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-4-fenylbutánamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-fenylpropánamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-(3-metoxyfenyl)propánamid,

2-Amino-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid,

2-(Acetylamino)-N-{2-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1,3-tiazol-4-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-(4-pyridiny)-1,3-tiazol-4-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-1H-imidazol-4-karboxamid,

N-{2-[4-(3,4-Chlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-3-metoxibenzamid, hydrochloridová soľ,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidín-4-amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,6-dimetoxy-4-pyrimidínamín,

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-6-(trifluórmetyl)-4-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxi-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metoxi-2-metyl-4-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(etylsulfanyl)-6-metyl-4-pyrimidínamín,

N~2~-Cyklopropyl-N~4~-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2,4-pyrimidíndiamín,

2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidinyl]amino]-1-etanol,

2-[[4-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-2-pyrimidinyl](metyl)amino]-1-etanol,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~4~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~2~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-fenyl-2-pyrimidínamín,

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-fluór-2,4-pyrimidíndiamín,

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~,N~4~,6-trimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(trifluórmetyl)-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidínamín,

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N~2~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-N~4~,6-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}[1,8]naftyridín-2-amín,

2-{{2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny]amino}-1-etanol,

2-[[2-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-4-pyrimidiny](metyl)amino]-1-etanol,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-pyridiny)-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-tienyl)-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4,6-dimetoxy-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(3-furyl)-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-4-(2-tienyl)-2-pyrimidínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1H-purín-6-amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-4-amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-7-metyltieno[3,2-d]pyrimidín-4-amín,

N~7~-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-5-metyl[1,3]tiazolo[4,5-d]pyrimidín-2,7-diamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-9-metyl-9H-purín-6-amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,

5-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,

6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyridínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-6-metyl-2-pyridínamín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzotiazol-2-amín,

N-{3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-1,3-benzoxazol-2-amín,

6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-2-pyrazínamín,

6-Chlór-N-{3-[4-(3,4-dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}-3-pyridazínamín,

6-({3-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]propyl}amino)-1,3-dimetyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndión,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2,6-dimetoxy-4-pyrimidínamín,

N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-N~2~,N~2~-dimetyl-2,4-pyrimidíndiamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-2-[(metylsulfanyl)metyl]-4-pyrimidínamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxy-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,

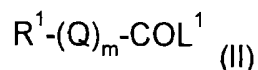
N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-2-(metylsulfanyl)-4-pyrimidínamín,

N-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-5-metoxy-2-metyl-4-pyrimidínamín a

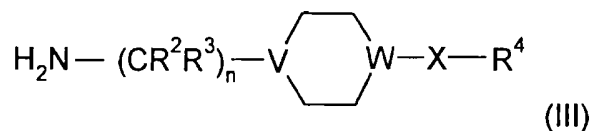
N~4~-{2-[4-(3,4-Dichlórfenoxy)-1-piperidiny]etyl}-6-metyl-N~2~-fenyl-2,4-pyrimidíndiamín.

10. Spôsob na prípravu zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa nasledujúce kroky:

- (i) keď T predstavuje skupinu C(O)NH, reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II

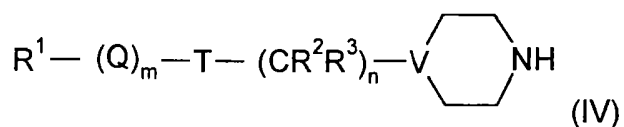


kde L^1 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. hydroxyl alebo halogenid, napríklad chlorid) a R^1 , m a Q majú význam podľa vzorca (I), so zlúčeninou všeobecného vzorca III



alebo jej kyselinovou adičnou soľou (napr. trifluóracetát), kde n , R^2 , R^3 , V , W , X a R^4 majú význam podľa vzorca I; alebo

(ii) keď T predstavuje skupinu $C(O)NH$ a W predstavuje atóm dusíka, reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde R^1 , m , Q , T , n , R^2 , R^3 a V majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca V



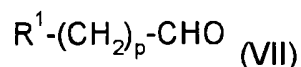
kde L^2 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. atóm halogénu) a X a R^4 majú význam podľa vzorca I; alebo

(iii) keď T predstavuje skupinu NH a m je 0, reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca VI



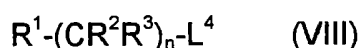
kde L^3 predstavuje odchádzajúcu skupinu (napr. atóm halogénu) a R^1 má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca III s významom podľa vyššie uvedeného bodu (i); alebo

(iv) keď T predstavuje skupinu NH, m je 1 a Q predstavuje C₁-C₄ alkylén, reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca VII

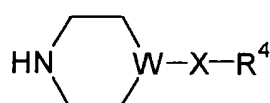


kde p je 0, 1, 2 alebo 3 a R¹ má význam podľa vzorca I, so zlúčeninou vzorca III s významom podľa vyššie uvedeného bodu (i); alebo

(v) keď T predstavuje väzbu a m je 0, reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



kde L⁴ predstavuje odchádzajúcu skupinu ako atóm halogénu (napr. chlór) a n, R¹, R² a R³ majú význam podľa vzorca I, so zlúčeninou všeobecného vzorca IX



(IX)

kde W, X a R⁴ majú význam podľa vzorca I;

a voliteľne po (i), (ii), (iii), (iv) alebo (v) konverzia zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I a/alebo vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu zlúčeniny vzorca I.

11. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 v spojení s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.
12. Spôsob na prípravu farmaceutickej kompozície podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 s farmaceuticky prijateľným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

13. Zlúčenina vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na použitie v terapii.
14. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pri výrobe liečiva na použitie v terapii.
15. Použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pri výrobe liečiva na liečbu ľudských chorôb alebo stavov, pri ktorých je prospešná modulácia aktivity chemokínového receptora.