



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 09 931 T2 2005.04.07

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 214 299 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 09 931.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/18358

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 943 386.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/021590

(86) PCT-Anmeldetag: 05.07.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 29.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.06.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 14.04.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.04.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 211/32

C07D 405/14, C07D 401/14, A61P 25/28,  
A61K 31/445, A61K 31/4545

(30) Unionspriorität:

401391 22.09.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(72) Erfinder:

CLADER, W., John, Cranford, US; KOZLOWSKI,  
A., Joseph, Princeton, US; MCCOMBIE, W., Stuart,  
Caldwell, US; MILLER, W., Michael, Westfield, US;  
VICE, F., Susan, Mountainside, US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: MUSCARIN-ANTAGONISTEN

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

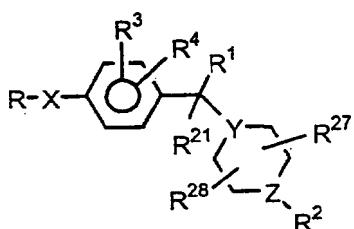
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Amidderivate von 1,4-disubstituierten Piperidinen, die zur Behandlung kognitiver Störungen brauchbar sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, Behandlungsverfahren, die die Verbindungen verwenden, und die Verwendung dieser Verbindungen in Kombination mit Acetylcholinesteraseinhibitoren.

**[0002]** Die Alzheimer-Erkrankung und andere kognitive Störungen haben in letzter Zeit ein reges Interesse geweckt, dennoch waren Behandlungen für diese Erkrankungen nicht sehr erfolgreich. Gemäß Melchiorre et al. (J. Med. Chem. (1993), 36, 3734 bis 3737) sollten Verbindungen, die selektive Antagonisten für M2-Muskarinrezeptoren sind, insbesondere in Bezug auf M1-Muskarinrezeptoren, Wirksamkeit gegen kognitive Störungen aufweisen. Baumgold et al. (Eur. J. of Pharmacol., 251, (1994), 315 bis 317) offenbaren 3- $\alpha$ -Chlorimperalin als hochselektiven M2-Muskarinantagonisten.

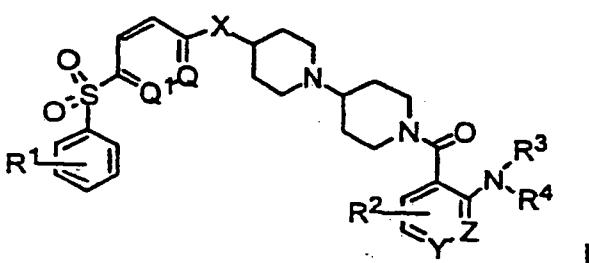
**[0003]** Piperidinderivat-Muskarinantagonisten, die zur Behandlung kognitiver Störungen wie der Alzheimer-Erkrankung brauchbar sind, sind in WO 96/26196 und WO 98/05292 offenbart. WO 98/05292 offenbart insbesondere Verbindungen mit der generischen Formel



worin unter anderem Y CH ist; Z N ist; X -SO<sub>2</sub>- ist; R substituiertes Phenyl ist; R<sup>1</sup> und R<sup>21</sup> jeweils H sind oder zusammen eine Ethylendioxygruppe bilden; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup> Wasserstoff sind; und R<sup>2</sup> ein N-substituiertes 4-Piperidinderivat ist, wobei der N-Substituent eine aminosubstituierte Benzoyl- oder Pyridincarboxylgruppe ist. Ähnliche Verbindungen, bei denen der Benzolring durch einen Pyridinylring ersetzt worden ist, sind in PCT/US 99/12821 offenbart. Erfindungsgemäße Verbindungen sind gegenüber WO 98/05292 und PCT/US 99/12821 eine Auswahlerfindung.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0004]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen mit der Strukturformel I



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Solvat davon, worin Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind;  
X -CH<sub>2</sub>- oder



ist;  
Y und Z unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -C(R<sup>5</sup>)=, oder einer von Y und Z -C(R<sup>5</sup>)= und der andere -N= ist;  
R<sup>1</sup> 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen und (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>)-Alkoxy;  
R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig 1 bis 3 Substituenten sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend

aus H, Halogen, ( $C_1$ - bis  $C_6$ )-Alkyl und ( $C_1$ - bis  $C_6$ )-Alkoxy; und  
 $R^3$  und  $R^4$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und ( $C_1$ - bis  $C_6$ )-Alkyl.

**[0005]** Eine Gruppe bevorzugter Verbindung ist jene, bei der sowohl Y als auch Z -C( $R^5$ ) = ist, wobei  $R^5$  vorzugsweise H, Methyl oder Halogen ist. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, bei denen Y -CH= ist, Z -N= ist und  $R^2$  Wasserstoff ist.

$R^1$  ist vorzugsweise Halogen, insbesondere Chlor oder Methoxy.  $R^1$  ist insbesondere 3-Chlor oder 4-Methoxy. Q und Q<sup>1</sup> sind vorzugsweise jeweils -CH=.

Bevorzugte  $R^2$ -Substituenten sind Cl, F und Methyl; 3-Methyl ist besonders bevorzugt.

$R^3$  und  $R^4$  sind vorzugsweise jeweils H.

**[0006]** Verglichen mit den spezifisch in WO 98/05292, oder PCT/US 99/12821 offenbarten Verbindungen, von denen keine die 2-Aminobenzamid- (d. h. Anthranilamid) oder die 2-Aminopyridincarboxamideinheit enthält, zeigen erfindungsgemäße Verbindungen überraschend höhere Selektivität für den m2-Rezeptor und zeigen auch verbesserte orale Absorption und in vivo-Wirksamkeit.

**[0007]** Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Die Erfindung betrifft auch eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I enthält, zur Verwendung als Medikament zur Behandlung einer kognitiven Erkrankung oder neurodegenerativen Erkrankung.

**[0008]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine Kombination aus einer Verbindung der Formel I und einem Acetylcholinesteraseinhibitor zur Verwendung als Medikament zur Behandlung einer kognitiven Erkrankung oder neurodegenerativen Erkrankung.

**[0009]** In einem letzten Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen, Erkrankung, welcher in separaten Behältern in einer Einzelverpackung pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in Kombination enthält, wobei ein Behälter eine Verbindung der Formel I in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält und ein zweiter Behälter einen Acetylcholinesteraseinhibitor in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger befinden enthält und ihre kombinierten Mengen eine wirksame Menge sind.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

**[0010]** Halogen steht hier für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0011]** Wenn eine Variable mehr als einmal in der Strukturformel erscheint, beispielsweise wenn  $R^1$  zwei oder drei Substituenten ist, kann die Identität jeder mehr als einmal erscheinenden Variablen unabhängig aus den Definitionen für jene Variable ausgewählt werden.

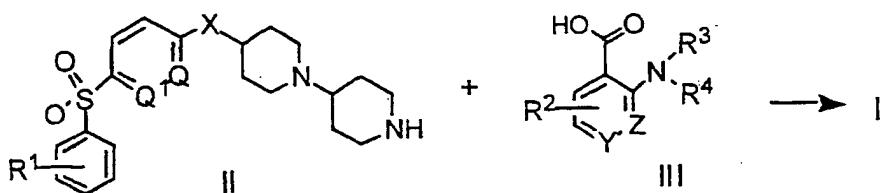
**[0012]** Verbindungen der Formel I können in unsolvatisierten sowie in solvatisierten Formen einschließlich hydratisierten Formen vorliegen. Die solvatisierten Formen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln wie Wasser, Ethanol und dergleichen sind im Allgemeinen für erfindungsgemäße Zwecke den unsolvatisierten Formen gleichwertig.

**[0013]** Eine Verbindung der Formel I kann pharmazeutisch annehmbare Salze mit organischen und anorganischen Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren zur Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfon- und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freien Basenformen mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert werden, um in der konventionellen Weise ein Salz zu erzeugen. Die freien Baseformen können durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Baselösung regeneriert werden, wie verdünntem wässrigem Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen in gewisser Hinsicht in einigen physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, die Salze sind ansonsten jedoch zu ihren jeweiligen freien Basenformen für erfindungsgemäße Zwecke äquivalent.

**[0014]** Verbindungen der Formel I können unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden, die Fachleuten wohl bekannt sind, beispielsweise nach in WO 98/05292 offenbarten Verfahren. Der Fachmann wird erken-

nen, dass andere Verfahren verwendbar sind, und dass die Verfahren geeignet modifiziert werden können, um andere Verbindungen innerhalb des Umfangs von Formel I herzustellen.

**[0015]** Verbindungen der Formel I wie oben definiert werden vorzugsweise wie in den folgenden Reaktionsschemata gezeigt hergestellt (in den Schemata und Beschreibungen verwendete Abkürzungen werden nachfolgend definiert). Im Allgemeinen werden Verbindungen der Formel I hergestellt, indem ein Amin der Formel II mit einer Anthranil- oder Nicotinsäure der Formel III gekuppelt wird:

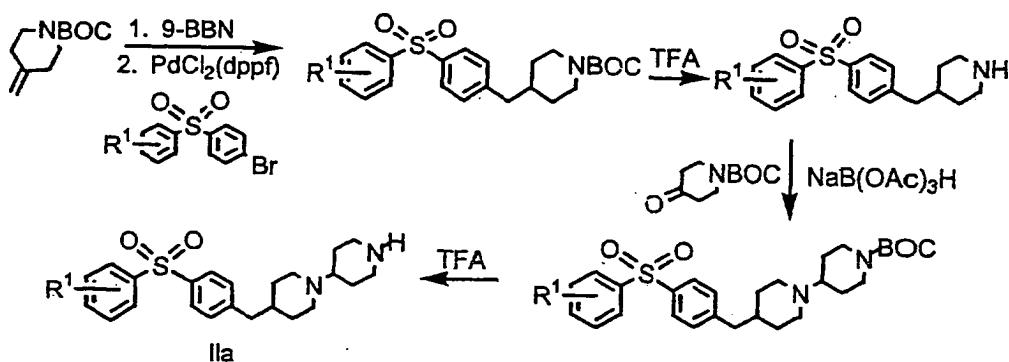


**[0016]** Die Reaktion wird unter Verwendung von im Stand der Technik wohl bekannten Verfahren durchgeführt, wie durch Behandlung des Amins II mit der Säure III und einem Dehydratisierungsmitittel wie EDCI und HOBt in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin in einem Lösungsmittel wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder DMF.

**[0017]** Ausgangsmaterialien der Formel II werden nach verschiedenen im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt. In den folgenden Reaktionsschemata sind typische Verfahren und Reagenzien zur Herstellung der Ausgangsmaterialien gezeigt, obwohl Fachleute erkennen werden, dass die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nicht auf diese Verfahren oder Reagenzien beschränkt ist.

**[0018]** Verbindungen der Formel IIa, in der Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind und X -CH<sub>2</sub>- ist, können gemäß Schema A hergestellt werden:

Schema A

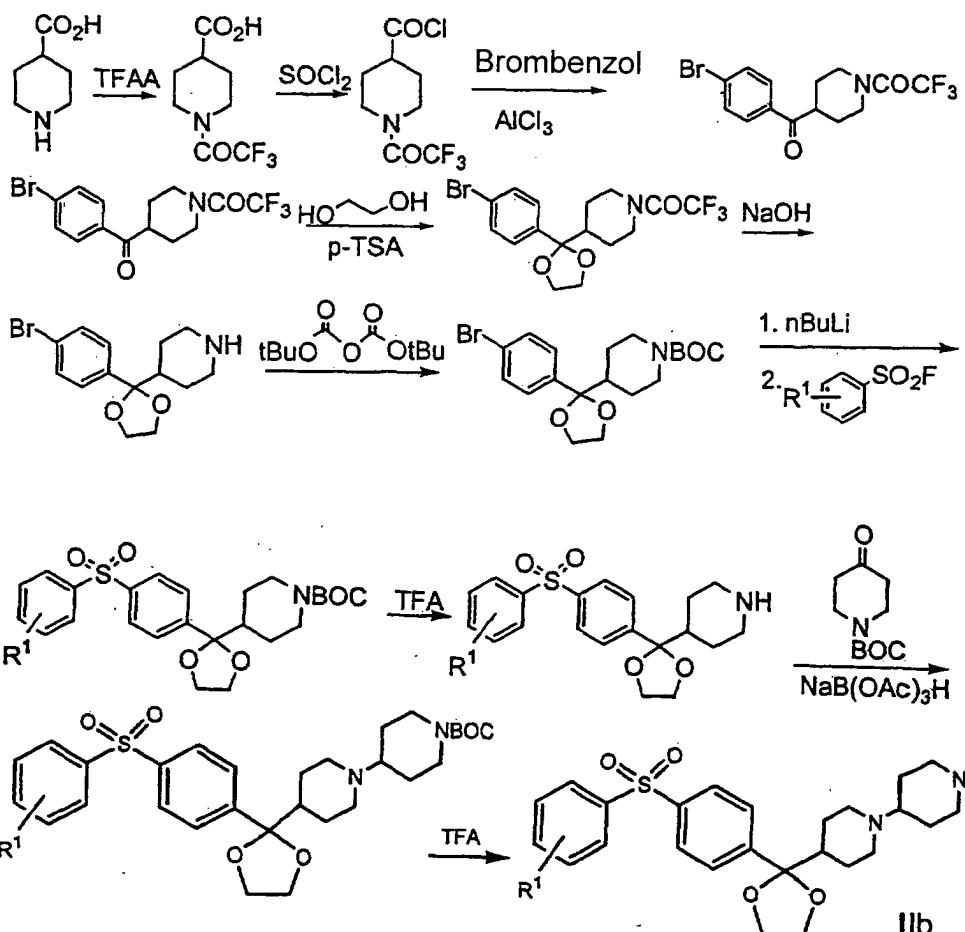


**[0019]** Verbindungen der Formel IIb, in denen Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind, R<sup>1</sup> Alkoxy ist und X

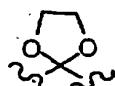


ist, können gemäß Schema B hergestellt werden:

## Schema B

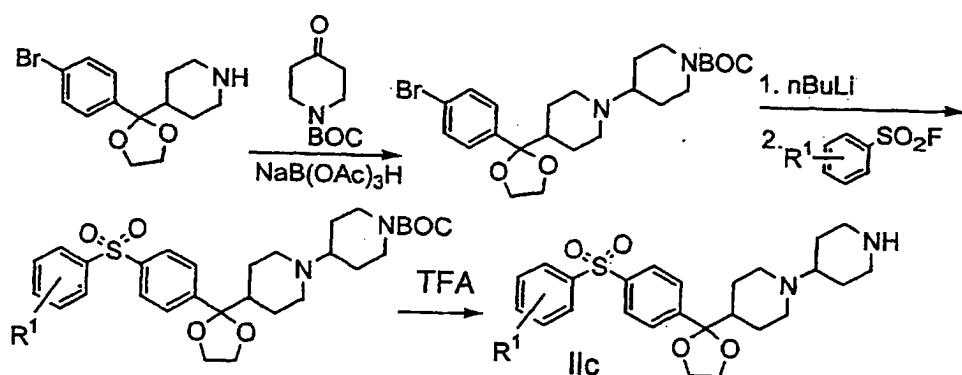


**[0020]** Verbindungen der Formel IIc, worin Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind, R<sup>1</sup> Halogen ist und X



ist, können gemäß Schema C ausgehend von dem Bromphenylintermediat aus Schema B hergestellt werden:

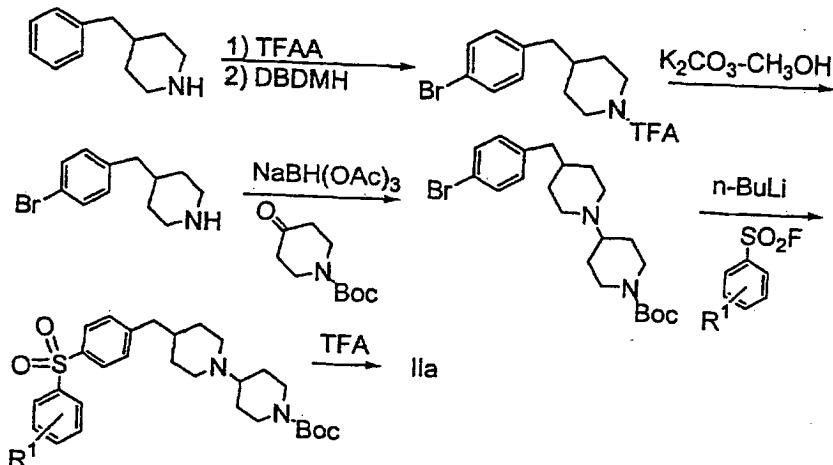
### Schema C



**[0021]** Dieses Verfahren umfasst im Wesentlichen die gleichen Verfahren wie in Schema B, kehrt jedoch die Reihenfolge des Bindens des Phenylsulfonylfluorids und des Piperidons um.

**[0022]** Alternativ können Verbindungen der Formel IIa, in denen Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind und X -CH<sub>2</sub>- ist, gemäß Schema F hergestellt werden:

Schema F



**[0023]** In den obigen Verfahren ist es mitunter erwünscht und/oder notwendig, bestimmte Gruppen während der Reaktionen zu schützen. Es funktionieren konventionelle Schutzgruppen, die Fachleuten bekannt sind. Nach der Reaktion oder den Reaktionen können die Schutzgruppen durch Standardverfahren entfernt werden.

**[0024]** Den obigen Reaktionen können, falls erforderlich oder erwünscht, eine oder mehrere der folgenden Schritte folgen: (a) Entfernen jeglicher Schutzgruppen von der so produzierten Verbindung; (b) Überführung der so produzierten Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester und/oder Solvat; (c) Überführung einer so produzierten Verbindung gemäß Formel I in eine andere Formel gemäß Formel I und (d) Isolieren einer Verbindung der Formel I einschließlich Trennen von Stereoisomeren der Formel I.

**[0025]** Fachleute sind basierend auf der vorhergehenden Reaktionssequenz in der Lage, erforderliche Ausgangsmaterialien zur Herstellung jeglicher Verbindung gemäß Formel I auszuwählen.

**[0026]** Die Verbindungen der Formel I zeigen selektive m<sub>2</sub> und/oder m<sub>4</sub>-Muskarinantagonistaktivität, die mit pharmazeutischer Aktivität zur Behandlung kognitiver Störungen und/oder Symptome derselben korreliert werden sind. Beispiele für kognitive Störungen sind die Alzheimer-Erkrankung und senile Demenz, wobei die Behandlung zu Verbesserungen von Gedächtnis und Lernverhalten führt.

**[0027]** Die Verbindungen der Formel I zeigen pharmakologische Aktivität in Testverfahren, die m<sub>1</sub>- und m<sub>2</sub>-Muskarinantagonistaktivität anzeigen sollen. Die Verbindungen sind in pharmazeutisch-therapeutischen Dosen nicht-toxisch. Es folgen Beschreibungen der Testverfahren.

#### MUSKARINBINDUNGSAKTIVITÄT

**[0028]** Die interessierende Verbindung wird auf ihre Fähigkeit zur Inhibition der Bindung an die geklonten humanen m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, m<sub>3</sub> und m<sub>4</sub>-Muskarinrezeptorsubtypen getestet. Die Quellen der Rezeptoren in diesen Studien waren Membranen aus stabil transfektisierten CHO-Zelllinien, die jeden der Rezeptorsubtypen exprimierten. Nach dem Züchten wurden die Zellen pelletiert und nachfolgend mit einem Polytron in 50 Volumina kaltem 10 mM Na/K-Phosphatpuffer, pH 7,4 (Puffer B) homogenisiert. Die Homogenisate wurden mit 40 000 g 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Die resultierenden Überstände wurden verworfen, und die Pellets wurden in Puffer B mit einer Endkonzentration von 20 mg feuchtem Gewebe/ml erneut suspendiert. Diese Membranen wurden bei -80°C gelagert, bis sie in den nachfolgend beschriebene Bindungsassays verwendet wurden.

**[0029]** Das Binden an die geklonten humanen Muskarinrezeptoren wurde unter Verwendung von <sup>3</sup>H-Chinuklidinylbenzilat (QNB) (Watson et al., 1986) durchgeführt. Kurz gesagt wurden Membranen (ungefähr 8, 20 und 14 µg Protein-Assay für die m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub> beziehungsweise m<sub>4</sub> enthaltenden Membranen) und zunehmende Konzentrationen nicht markierten Arzneimittels in einem Endvolumen von 2 ml bei 25°C 90 Minuten inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1 µM Atropin getestet. Die Inkubationen endeten durch Vakuumfiltration durch GF/B-Glasfaserfilter unter Verwendung einer Skatron-Filtrationsapparatur, und die Filter wurden mit kaltem 10 mM Na/K-Phosphatpuffer, pH 7,4 gewaschen. Szintillationscocktail wurde zu den Filtern gegeben, und die Ampullen wurden über Nacht inkubiert. Der gebundene Radioligand wurde in einem Flüssigszintillationszähler (50 % Effizienz) quantifiziert. Die IC<sub>50</sub>-Werte der resultierenden Daten (d. h. die Konzentration der Verbindung, die erforderlich ist, um die Bindung um 50 % zu inhibieren) wurde mit dem EBDA-Compu-

terprogramm (McPherson, 1985) analysiert. Affinitätswerte ( $K_i$ ) wurden mit der folgenden Formel (Cheng und Prusoff, 1973) ermittelt:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left[ \frac{\text{Konzentration des Radioliganden}}{\text{Affinität}(K_D) \text{ des Radioliganden}} \right]}$$

**[0030]** Ein niedrigerer Wert von  $K_i$  zeigt somit eine größere Bindungsaffinität.

**[0031]** Zur Bestimmung des Selektivitätsgrads einer Verbindung zur Bindung des m2-Rezeptors wurde der  $K_i$ -Wert für m1-Rezeptoren durch den  $K_i$ -Wert für m2-Rezeptoren geteilt. Ein höheres Verhältnis zeigt eine größere Selektivität für die Bindung des m2-Muskarinrezeptors.

#### MIKRODIALYSEMETHODE

**[0032]** Das folgende Verfahren wurde verwendet, um zu zeigen, dass eine Verbindung als m2-Antagonist wirkt.

**[0033]** Chirurgie: Für diese Untersuchungen wurden männliche Sprague-Dawley Ratten (250 bis 350 g) mit Natriumpentobarbital (54 mg/kg, ip) anästhesiert und auf einer Kopf-Stereotaxieapparatur positioniert. Der Schädel wurde freigelegt und bis zur Dura an einem Punkt 0,2 mm anterior und 3,0 mm lateral von dem Bregma durchbohrt. An diesen Koordinaten wurde eine Führungskanüle am äußeren Rand der Dura durch die gebohrte Öffnung positioniert, senkrecht bis zu einer Tiefe von 2,5 mm abgesenkt und permanent mit Dentalzement an Knochenschrauben gesichert. Nach dem chirurgischen Eingriff erhielten die Ratten Ampicillin (40 mg/kg, ip) und wurden einzeln in modifizierten Käfigen gehalten. Es wurde ein Erholungszeitraum von ungefähr 3 bis 7 Tagen eingehalten, bevor mit dem Mikrodialyseverfahren begonnen wurde.

**[0034]** Mikrodialyse: Alle der zur Durchführung der in vivo Mikrodialyse verwendeten Geräte und Instrumente wurden von Bioanalytical Systems, Inc. (BAS) erhalten. Das Mikrodialyseverfahren beinhaltete das Einführen einer dünnen nadelartigen perfundierbaren Sonde (CMA/12,3 mm × 0,5 mm) bis zu einer Tiefe von 3 mm im Striatum über das Ende der Führung hinaus durch die Führungskanüle. Die Sonde war vorher mit Schlauch an eine Mikroinjektionspumpe (CMA/100) angeschlossen worden. Die Ratten wurden mit Halsband versehen, angeleint und nach dem Einführen der Sonde in eine große transparente Plexiglasschale mit Streumaterial und Zugang zu Nahrung und Wasser gegeben. Die Sonde wurde mit 2 µl/Min Ringer-Puffer (NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM) perfundiert, der 5,5 mM Glucose, 0,2 mM L-Ascorbat und 1,5 µM Neostigminbromid bei pH 7,4 enthielt. Um stabile Basislinienablesungen zu erhalten, wurde die Mikrodialyse vor dem Auffangen von Fraktionen 90 Minuten laufen gelassen. Fraktionen (20 µl) wurden in 10 minütigen Intervallen über einen Zeitraum von 3 Stunden unter Verwendung eines gekühlten Sammelapparats (CMA/170 oder 200) erhalten. Es wurden vier oder fünf Basislinienfraktionen aufgefangen, danach wurde dem Tier das Arzneimittel oder die Kombination von Arzneimitteln, das bzw. die getestet werden sollten, verabreicht. Nach Beendigung der Auffangvorgangs wurde jede Ratte autopsiert, um die Genauigkeit der Positionierung der Sonde zu ermitteln.

**[0035]** Acetylcholin- (ACh)-Analyse: Die Konzentration von ACh in aufgefangenen Mikrodialysatproben wurde unter Verwendung von HPLC/elektrochemischem Nachweis ermittelt. Die Proben wurden auf eine polymere analytische HPLC-Säule (BAS, MF-6150) autoinjiziert und mit 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 8,5, eluiert. Zur Verhinderung von Bakterienwachstum wurde der mobilen Phase Kathon CG Reagenz (0,005 %) (BAS) zugegeben. Eluierungsmittel aus der Analysesäule, das getrenntes ACh und Cholin enthielt, wurde dann sofort durch eine immobilisierte Enzymreaktorkartusche (BAS, MF-6151) geleitet, die mit dem Säulenausgang gekoppelt war. Der Reaktor enthielt sowohl Acetylcholinesterase als auch Cholinoxidase kovalent an ein Polymergrundgerüst gebunden. Die Wirkung dieser Enzyme auf ACh und Cholin führte zu stöchiometrischen Ausbeuten an Wasserstoffperoxid, das elektrochemisch mit einem Waters 460 Detektor, der mit einer Platinelektrode ausgestattet war, mit einem Arbeitspotential von 500 Millivolt nachgewiesen wurde. Die Datenerfassung wurde mit einem IBM Modell 70 Computer ausgeführt, der mit einer Microchannel-IEEE-Platine ausgestattet war. Die Integration und Quantifizierung von Peaks wurde unter Verwendung von "Maxima" Chromatographiesoftware (Waters Corporation) bewirkt. Die gesamte Versuchsdauer pro Probe betrug 11 Minuten bei einer Durchflussrate von 1 ml/Min. Die Retentionszeiten für Acetylcholin und Cholin waren 6,5 beziehungsweise 7,8 Minuten. Zur Überwachung und Korrektur möglicher Veränderungen der Detektorempfindlichkeit während der Chromatographie wurden zu Beginn, in der Mitte und am Ende jeder Probenwarteschlange ACh-Standard eingegeben.

**[0036]** Die Anstiege der ACh-Niveaus waren in Übereinstimmung mit präsynaptischem m2-Rezeptorantagonismus.

**[0037]** Daten für repräsentative und/oder bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind wie folgt (Verbindungen wurden in einer Dosis von 10 mg/kg PO verabreicht):

#### ERGEBNISSE DER TESTS

Beispiel	m1 K <sub>i</sub> (nM)	m2 K <sub>i</sub> (nM)	m3 K <sub>i</sub> (nM)	m4 K <sub>i</sub> (nM)	m5 K <sub>i</sub> (nM)	Mikrodialyse maximale % der Basislinie
2	242,15	0,389	97,22	13,52	22,37	194
7	650,4	0,886	697,57	61,36	84,51	180
3E	42,83	0,115	16,05	5,36	4,00	188
2F	145,00	0,513	56,5	9,75	16,80	186
7A	658,25	0,225	612,50	33,25	41,80	150

**[0038]** Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die folgenden Bereiche der Muskarinantagonistaktivität beobachtet:

m1: 42,8 nM bis 2071,3 nM

m2: 0,12 nM bis 9,65 nM

m3: 7,3 nM bis 3127,5 nM

m4: 5,4 nM bis 968,9 nM

m5: 2,7 nM bis 928,0 nM

**[0039]** Die Selektivitätsbereiche sind wie folgt:

m1/m2:	52 bis 2925
m3/m2:	6 bis 148
m4/m2:	4 bis 162
m5/m2:	4 bis 402

**[0040]** Der Mikrodialysebereich beträgt 112 bis 194 %.

**[0041]** In dem Aspekt der Erfindung, der eine Kombination aus einer Verbindung der Formel I mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor betrifft, sind Beispiele für Acetylcholinesteraseinhibitoren E-2020 (erhältlich von Eisai Pharmaceutical) und Heptylphysostigmin.

**[0042]** Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen können inerte pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Medizinalkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 95 aktivem Bestandteil zusammengesetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Medizinalkapseln und Kapseln können als feste Dosierformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Verfahren zur Herstellung verschiedener Zusammensetzungen finden sich in A. Gennaro (Herausgeber), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA.

**[0043]** Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion oder Zugabe von Süßungsmitteln und Opazifizierungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt werden. Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für die intranasale Verabreichung einschließen.

**[0044]** Aerosolzubereitungen, die für die Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger vorliegen können, wie einem inerten komprimierten Gas, z. B. Stickstoff.

**[0045]** Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form zur oralen oder parenteralen Verabreichung überführt werden sollen. Zu diesen flüssigen Formen gehören Lösungen, Suspensionen und Emulsionen.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreicht sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen und können in ein Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp eingeschlossen sein, wie sie in der Technik zu diesem Zweck konventionell sind.

**[0047]** Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

**[0048]** Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In solcher Form wird die Zubereitung in geeignet bemessene Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthält, z. B. eine zum Erreichen des gewünschten Zwecks wirksame Menge.

**[0049]** Die Menge der aktiven Verbindung in einer Einzeldosis der Zubereitung kann von etwa 1 mg bis etwa 100 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 50 mg, insbesondere etwa 1 mg bis etwa 25 mg gemäß der speziellen Anwendung variiert oder eingestellt werden.

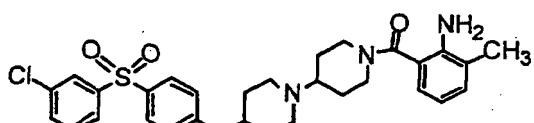
**[0050]** Die tatsächlich verwendete Dosis kann in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten und dem Schweregrad des zu behandelnden Zustands variieren. Das Ermitteln des richtigen Dosierschemas für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens von Fachleuten. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und im Tagesverlauf nach Bedarf verabreicht werden.

**[0051]** Die Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon werden entsprechend der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung solcher Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie Schweregrad der behandelten Symptome eingestellt. Ein typisches empfohlenes Tagesdosierschema für die orale Verabreichung kann im Bereich von etwa 1 mg/Tag bis etwa 300 mg/Tag, vorzugsweise 1 mg/Tag bis 50 mg/Tag in zwei oder vier unterteilten Dosen liegen.

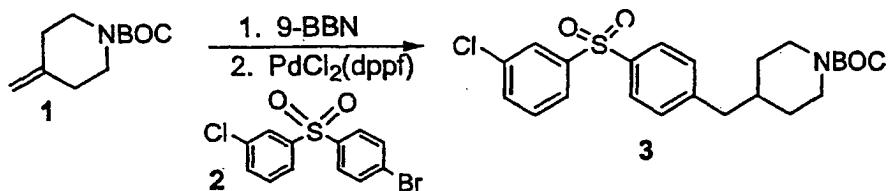
**[0052]** Wenn eine Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor zur Behandlung kognitiver Störungen verwendet wird, können diese beiden aktiven Komponenten simultan oder sequentiell miteinander verabreicht werden, oder es kann eine einzige pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden, die eine Verbindung der Formel I und einen Acetylcholinesteraseinhibitor in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Die Komponenten der Kombination können individuell oder zusammen in jeder zweckmäßigen oralen oder parenteralen Dosierform verabreicht werden, wie als Kapsel, Tablette, Pulver, Cachet, Suspension, Lösung, Zäpfchen, Nasenspray, usw. Die Dosierung des Acetylcholinesteraseinhibitors kann im Bereich von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht liegen.

**[0053]** Beispielhaft für die hier offenbare Erfindung sind die folgenden Zubereitungen und Beispiele, die nicht als den Umfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden sollen. Alternative mechanistische Wege und analoge Strukturen können für Fachleute offensichtlich sein. In den Beispielen werden die folgenden Begriffe abgekürzt: Raumtemperatur (RT), Trifluoressigsäure (TFA); Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA); Dimethylformamid (DMF); 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN); Ethylacetat (EtOAc); Tetrahydrofuran (THF); Ethyl (Et); Acetyl (Ac); Propyl (Pr); t-Butoxycarbonyl (BOC); 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT); 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI); p-Toluolsulfonsäure (p-TSA); Dimethylsulfoxid (DMSO); 3-Chlor-peroxybenzoësäure (mCPBA); 2-Diethylaminoethylchloridhydrochlorid (DEC); Dibromdimethylhydantoin (DB-DMH).

#### BEISPIEL 1

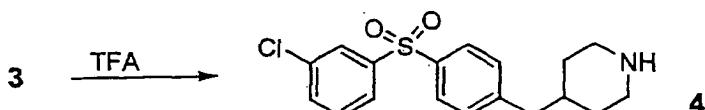


## Stufe 1



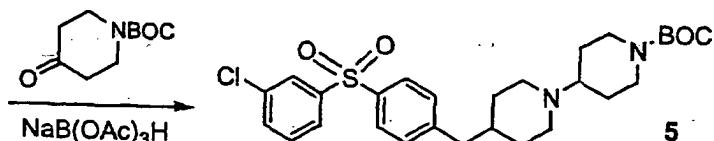
**[0054]** Zu **1** (3,23 g; 16,38 mmol) wurde bei RT 9-BBN (34,40 ml einer 0,5 M Lösung in THF) gegeben. Die resultierende Lösung wurde 30 Minuten auf Rückfluss erwärmt, auf RT abgekühlt und zu einer Mischung gegeben, die **2** (4,93 g; 14,89 mmol);  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,05 g),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (608 mg; 5 Mol.%),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (379 mg), DMF (25 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (2,68 ml) enthielt. Die resultierende Mischung wurde eine Stunde auf 50°C erwärmt, abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit EtOAc ( $3 \times 25$  ml) wurden die kombinierten organischen Phasen mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein dunkles Öl zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (Silikagel; 4:1 Hexane:EtOAc) gereinigt wurde, um nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen 5,24 g Intermediat **3** (79 % Ausbeute) zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

## Stufe 2



**[0055]** Zu einer gekühlten (0°C) Mischung von **3** (4,74 g; 10,5 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0,19 ml) wurde tropfenweise TFA (7 ml) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 30 Minuten gerührt. TFA (1,0 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0,18 ml) wurden zugegeben. Das Rühren wurde 2 Stunden fortgesetzt, die flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) und 10 % NaOH (2ml) wurden zugegeben und die resultierende Mischung 3 Minuten gerührt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wurde entfernt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  ml) extrahiert, die organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um **4** als weißen Schaum (3,10 g) in 88 % Ausbeute zu ergeben. Schmelzpunkt (TFA-Salz): Zersetzung oberhalb von 196°C.

## Stufe 3



**[0056]** Zu einer Lösung von **4** (1,69 g), N-tert.-Butoxypiperidon (4,80 g),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) und HOAc (0,28 ml) wurde  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (1,42 g) in vier Portionen über 15 Minuten gegeben. Die resultierende Lösung wurde 4 Stunden gerührt, als HOAc (0,14 ml) und  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (1,42 g) zugegeben wurden. Nachdem 16 Stunden bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) verdünnt und mit 2 N NaOH (15 ml) basisch gemacht. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wurde entfernt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15$  ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden kombiniert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, dann filtriert und eingedampft, um einen rohen Feststoff zu ergeben, der durch Silikagelchromatographie (320 g Silika; 1:1 Hexane:EtOAc, danach 76:19:5 EtOAc:Hexane:Et<sub>3</sub>N als Eluierungsmittel) gereinigt wurde, um das Produkt **5** als wachsartigen Feststoff (2,27 g) in 88 % Ausbeute zu ergeben.

## Stufe 4

**[0057]** Intermediat **5** wurde denselben Reaktionsbedingungen wie in Stufe 2 unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), TFA (2 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,046 ml) und **5** (1,37 g) ausgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das freie Amin als klares Öl (0,33 g) in 46 % Ausbeute isoliert.

## Stufe 5

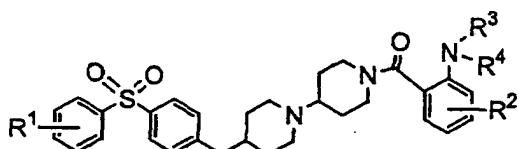
**[0058]** Zu der Mischung des Produkts aus Stufe 4 (61 mg), DMF (2,0 ml), HOBT (28 mg), iPr<sub>2</sub>EtN (0,10 ml)

und 2-Amino-3-methylbenzoësäure (32 mg) wurde EDCI (41 mg) gegeben. Die resultierende Lösung wurde bei RT 16 Stunden gerührt, mit EtOAc (10 ml) und 2 N NaOH (1 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $3 \times 4$  ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein dunkles Öl zu ergeben, das durch präparative Plattenchromatographie (1000  $\mu\text{M}$ ; Silika-Adsorbens; 95:5 EtOAc:Et<sub>3</sub>N Eluierungsmittel) gereinigt wurde, um nach Isolierung der entsprechenden Bande die Titelverbindung als weißen Schaum (57 mg) in 84 % Ausbeute zu ergeben.

## Stufe 6

**[0059]** Das Produkt aus Stufe 5 (57 mg) wurde in EtOAc (2,0 m1) gelöst, auf 0°C gekühlt und HCl (50  $\mu\text{l}$  einer 4,0 M Lösung in 1,4-Dioxan) zugefügt. Die resultierende Mischung wurde auf RT erwärmt, mit Et<sub>2</sub>O verdünnt, zentrifugiert, mit Et<sub>2</sub>O ( $2 \times 2$  ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um das Hydrochlorid der Titelverbindung als weißen Feststoff (51 mg) zu ergeben.

**[0060]** Unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens, wobei das entsprechende Diarylsulfon in Stufe 1 und die entsprechende Carbonsäure in Stufe 5 ersetzt wurden, wurden Verbindungen mit der folgenden Formel

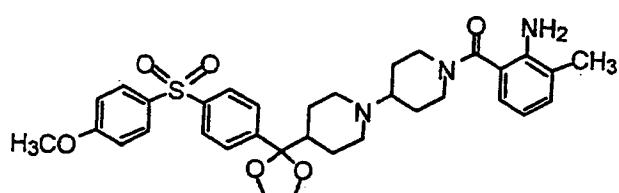


hergestellt, wobei die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:

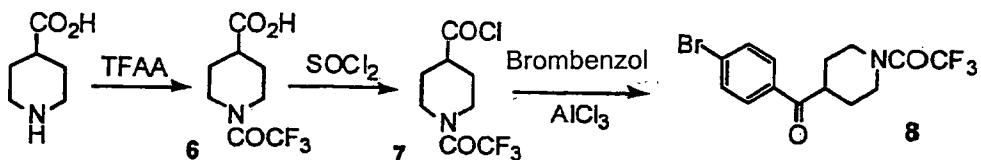
Ex.			Physikalische Daten
1A			HRMS gefunden 576,2892
1B			Schmelzpunkt: Zersetzung >147°C
1C			Schmelzpunkt: Zersetzung >156°C
1D			Schmelzpunkt: Zersetzung >146°C
1E			Schmelzpunkt: Zersetzung >131°C
1F			Schmelzpunkt: Zersetzung >135°C
1G			Schmelzpunkt: Zersetzung >164°C

1H			Schmelzpunkt: Zersetzung >145°C
1I			Schmelzpunkt: Zersetzung >155°C
1J			Schmelzpunkt: Zersetzung >148°C
1K			Schmelzpunkt: Zersetzung >133°C
1L			Schmelzpunkt: Zersetzung >69°C
1M			Schmelzpunkt: Zersetzung >181°C
1N			Schmelzpunkt: Zersetzung >199°C
1O			Schmelzpunkt: Zersetzung >133°C
1P			Schmelzpunkt: Zersetzung >165°C
1Q			Schmelzpunkt: Zersetzung >136°C
1R			Schmelzpunkt: Zersetzung >160°C
1S			Schmelzpunkt: Zersetzung >138°C
1T			Schmelzpunkt: Zersetzung >164°C

## BEISPIEL 2



## Stufen 1 bis 3



**[0061]** Isonipecotinsäure (100 g) wurde auf 0°C gekühlt, und TFAA (275 ml) wurde in 30 Minuten zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 3,5 Stunden unter Rückfluss erwärmt und dann wurden die flüchtigen Materialien im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in EtORc (800 ml) gelöst und mit Wasser (2 × 600 ml) gewaschen. Die EtOAc-Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um 6 (174 g) zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

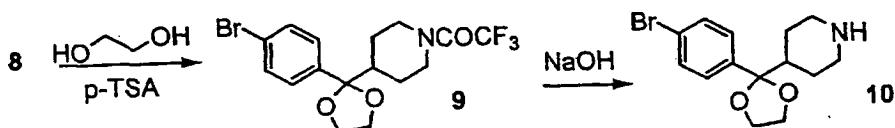
## Stufe 2

**[0062]** Eine Lösung von 6 (174 g) und SOCl<sub>2</sub> (1 L) wurde 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann wurde das flüchtige Material durch Destillation unter Hausvakuum entfernt. Hexan (600 ml) wurde zugegeben und dann im Vakuum entfernt, um 7 (189 g) zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

## Stufe 3

**[0063]** Zu einer Lösung von 7 (189 g) und Brombenzol (650 ml) wurde AlCl<sub>3</sub> (207,9 g) in Portionen in 30 Minuten gegeben. Die Mischung zeigte während der Zugabe von AlCl<sub>3</sub> eine Exotherme bis auf 60°C. Die resultierende Mischung wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, 16 Stunden gerührt und in eine Mischung aus Eis (2,4 kg) und wässriger HCl (1 L) gegeben. Nachdem 20 Minuten gerührt worden war, wurde die Lösung mit EtOAc (4 L, dann 2 × 2 L) extrahiert, die Extrakte wurden kombiniert und mit Wasser (2 L) und Salzlösung (2 L) gewaschen. Die Extrakte wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein dunkles Öl (306,1 g) zu ergeben, das in EtOAc (1 L) gelöst, mit Kohle behandelt, durch Celite filtriert und eingedampft wurde, um 8 (296,6 g) zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

## Stufen 4–5



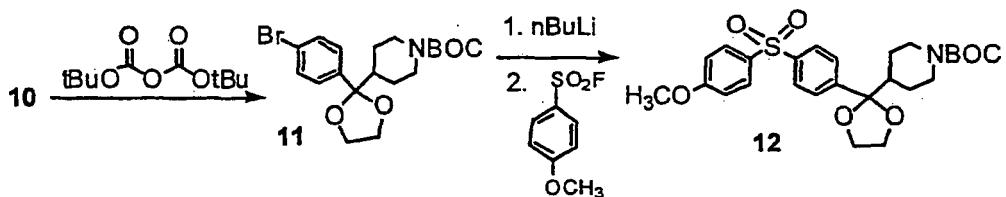
## Stufe 4

**[0064]** Eine Mischung aus 8 (296,6 g), Toluol (3,0 L) und p-TSA (9,1 g) wurde unter Rückfluss unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur erhitzt, bis kein weiteres Wasser aufgefangen wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (2 L), Salzlösung (1 L) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um 300 g eines rohen braunen Öls zu ergeben, das durch Silikagelchromatographie gereinigt wurde (4400 ml Silika; Rohmaterial auf 600 ml Silikagel adsorbiert; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Eluierungsmittel). Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 9 als weißer Feststoff (105 g) isoliert, der direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde. Schmelzpunkt 68 bis 70°C.

## Stufe 5

**[0065]** 9 (39,85 g), EtOH (188 ml) und 2 N NaOH (94 ml) wurden gemischt und bei RT 30 Minuten gerührt. Die flüchtigen Materialien wurden im Vakuum entfernt, und die resultierende dicke Aufschlammung wurde mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit kaltem Wasser (2 × 50 ml) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Portionen wurden mit EtOAc (2 × 75 ml) extrahiert, die organischen Extrakte wurden kombiniert, mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen wurde 10 als schmutzigweißer Feststoff (32,2 g) isoliert, der direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

## Stufen 6–7



## Stufe 6

**[0066]** Zu einer gekühlten ( $0^\circ\text{C}$ ) Mischung von  $\text{Et}_2\text{O}$  (295 ml), 10 NaOH (124 ml) und 10 (32,2 g) wurde Di-tert.-butyldicarbonat (26 g) in Portionen über einen Zeitraum von 10 Minuten gegeben. Die resultierende Mischung wurde 5 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  und 1 Stunde bei RT gerührt, dann mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) verdünnt und die wässrige Phase entfernt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  ml) extrahiert, und die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Extrakte wurden kombiniert, mit Wasser ( $2 \times 50$  ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels wurde das resultierende Öl mit Toluol (100 ml) behandelt, das Toluol wurde eingedampft und das resultierende klare Öl kristallisierte beim Stehen, um 11 (34,7 g) zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde. Elementaranalyse:



	% C	% H	% N	% Br
berechnet	55,35	6,36	3,40	19,40
gefunden	55,58	6,56	3,38	19,56

## Stufe 7

**[0067]** Eine Lösung von Intermediat 11 (5,00 g) und THF (49 ml) wurde entgast ( $3 \times$  Vakuum/Ar-Spülzyklen) und auf  $-72^\circ\text{C}$  (Innentemperatur) gekühlt.  $n\text{-BuLi}$  (5,10 ml einer 2,5 M Lösung in Hexanen) wurde mit einer solchen Rate zugegeben, dass die Innentemperatur auf oder unterhalb von  $-65^\circ\text{C}$  blieb, und dann wurde die Mischung 7 Minuten gerührt. Para-Methoxysulfonylfluorid (3,00 ml) wurde mit einer solchen Rate zugegeben, dass die Innentemperatur auf oder unterhalb von  $-60^\circ\text{C}$  blieb. Die resultierende Lösung wurde bei niedriger Temperatur 10 Minuten; bei  $-40^\circ\text{C}$  10 Minuten;  $0^\circ\text{C}$  15 Minuten;  $22^\circ\text{C}$  20 Minuten gerührt und anschließend in Eis und Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit  $\text{EtOAc}$  ( $1 \times 150$  ml;  $3 \times 50$  ml) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein rohes goldenes Öl (8,35 g) zu ergeben, das durch Silikagelchromatographie (210 g Silika; 4:1 Hexane: $\text{EtOAc}$ , dann 2:1 Hexane: $\text{EtOAc}$  als Eluierungsmittel) gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 12 (4,35 g) als weißer Feststoff isoliert (71 % Ausbeute). Schmelzpunkt: 184 bis  $185^\circ\text{C}$ .

## Stufe 8

**[0068]** 12 (2,27 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (29 ml), TFA (5,82 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,099 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde das entschützte Piperidinderivat als gelber Feststoff (2,27 g) isoliert und direkt in der nächsten Stufe verwendet.

## Stufe 9

**[0069]** Das Produkt aus Stufe 8 (2,27 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 3, unter Verwendung von N-tert.-Butyloxypiperidon (5,68 g),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 ml), HOAc (0,32 ml) und  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$  (1,68 g) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde das Produkt (2,60 g) als weißer Schaum in 79 % Ausbeute isoliert. HRMS: berechnet:  $\text{M.H}^+$ :  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ : 587,2791; gemessen: 587,2805.

## Stufe 10

**[0070]** Das Produkt von Stufe 9 (2,60 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 ml), TFA (4,43 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,08 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt als weißer Feststoff (1,62 g) in 75 % Ausbeute isoliert. Elementaranalyse:  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S.H}_2\text{O}$ :

	% C	% H	% N	% S
berechnet	61,88	7,19	5,55	6,35
gefunden	61,76	6,85	5,16	6,44

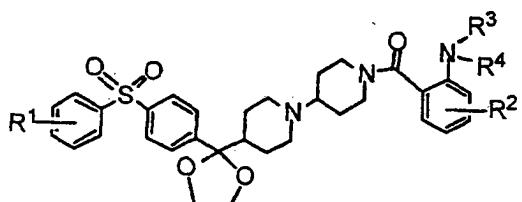
## Stufe 11

**[0071]** Das Produkt von Stufe 10 (1,20 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 5, unter Verwendung von DMF (6,5 ml), HOBr (500 mg), iPr<sub>2</sub>EtN (1,72 ml), 2-Amino-3-methylbenzoësäure (560 mg) und EDCI (710 mg) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde die Titelverbindung (1,39 g) in ihrer freien Baseform als weißer Schaum in 91 % Ausbeute isoliert.

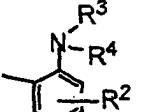
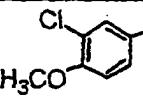
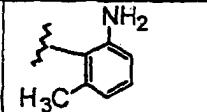
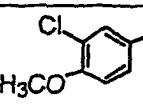
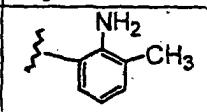
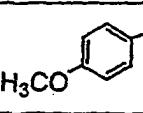
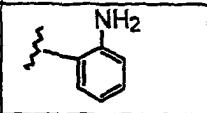
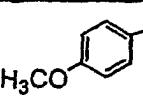
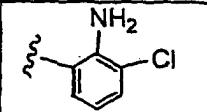
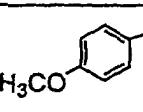
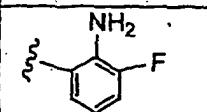
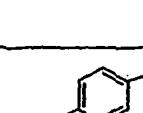
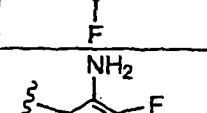
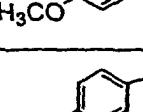
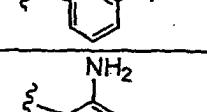
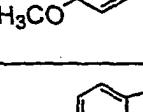
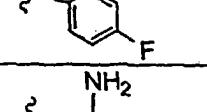
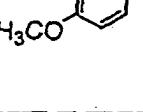
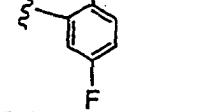
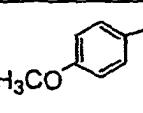
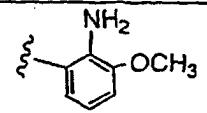
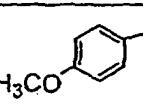
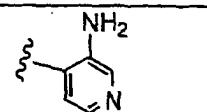
## Stufe 12

**[0072]** Das Produkt von Stufe 11 (1,39 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 6, unter Verwendung von EtOAc (23 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,8 ml) und HCl (1,25 ml einer 4,0 M Lösung in 1,4-Dioxan) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende weiße Feststoff durch Umkristallisieren aus Isopropanol gereinigt. Filtration des resultierenden Feststoffs und Trocknen im Vakuum (1 mm Hg) bei 75°C für 18 Stunden ergab das Hydrochlorid der Titelverbindung (1,10 g) als weißen Feststoff in 77 % Ausbeute. Schmelzpunkt: 167,5 bis 169°C.

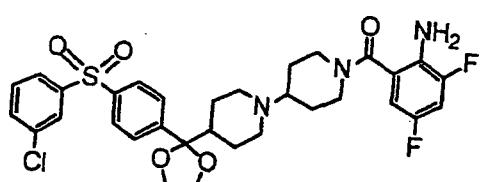
**[0073]** Unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens, wobei das geeignete Sulfonylfluorid in Stufe 6 und die geeignete Carbonsäure in Stufe 11 ersetzt wurden, wurden Verbindungen mit der folgenden Formel



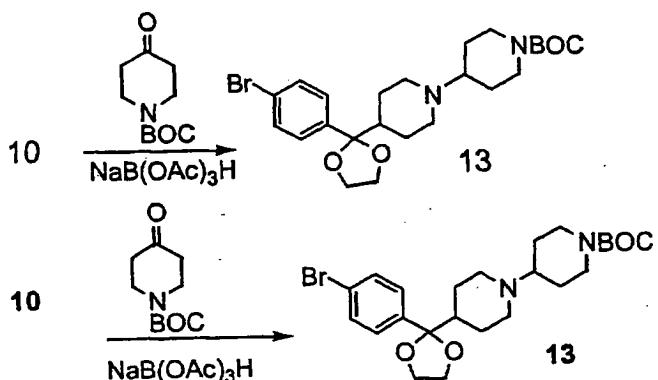
hergestellt, in der die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:

Beispiel			Physikalische Daten
2A			HRMS gefunden 654,2391
2B			HRMS gefunden 654,2391
2C			Schmelzpunkt: Zersetzung >170°C
2D			Schmelzpunkt: Zersetzung >161°C
2E			Schmelzpunkt: Zersetzung >145°C
2F			Schmelzpunkt: Zersetzung >139°C
2G			Schmelzpunkt: Zersetzung >150°C
2H			Schmelzpunkt: Zersetzung >147°C
2I			Schmelzpunkt: Zersetzung >145°C
2J			Schmelzpunkt: Zersetzung >185°C
2K			Schmelzpunkt: Zersetzung >238°C

## BEISPIEL 3



## Stufe 1:



## Stufe 1

**[0074]** 10 (25, 03 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 3, unter Verwendung von N-tert.-Butoxypiperidon (59 g),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (185 ml), HOAc (4,22 ml) und  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$  (22 g) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde 13 (31,0 g) als weißes Pulver in 85 Ausbeute isoliert und direkt in der nächsten Stufe verwendet.

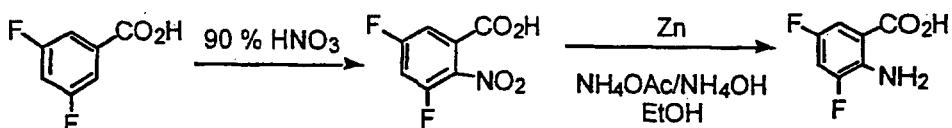
## Stufe 2

**[0075]** Zu einer gekühlten ( $-75^\circ\text{C}$  (Innentemperatur)) Lösung von 13 (3,49 g) und THF (28 ml) wurde n-BuLi (2,96 ml einer 2,5 M Lösung in Hexanen) mit einer solchen Rate gegeben, dass die Innentemperatur auf  $-75^\circ\text{C}$  blieb, und wurde dann 20 Minuten gerührt. Metachlorbenzolsulfonylfluorid (1,10 ml) wurde mit einer solchen Rate zugegeben, dass die Innentemperatur auf oder unterhalb von  $-72^\circ\text{C}$  lag. Die resultierende Lösung wurde langsam auf RT erwärmt, bei RT 16 Stunden gerührt und in Eis und Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) extrahiert, der pH-Wert der wässrigen Phase mit festem NaOH (4 g) auf 11 eingestellt und die resultierende wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 25$  ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein rohes Öl zu ergeben, das durch Silikalchromatographie (179 g Silika; 76:19:5 Hexane:EtOAc: $\text{Et}_3\text{N}$ ; 47,5:47,5:5 Hexane:EtOAc: $\text{Et}_3\text{N}$ , 76:19:5 Hexane:EtOAc: $\text{Et}_3\text{N}$  als Eluierungsmittel) gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt (1,78 g) als weißer Feststoff in 43 % Ausbeute isoliert und direkt in der nächsten Stufe verwendet.

## Stufe 3

**[0076]** Das Produkt aus Stufe 2 (0,32 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml), TFA (0,6 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (9,6  $\mu\text{l}$ ) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt als klares Öl (193,5 mg) in 73 % Ausbeute isoliert und direkt in der nächsten Stufe verwendet.

## Stufen 4–5



## Stufe 4

**[0077]** Zu 3,5-Difluorbenzoësäure (1,0 g) wurde  $\text{HNO}_3$  (90 % rauchend; 3 ml) gegeben. Die homogene Lösung wurde bei RT 20 Stunden gerührt, dann in Eiswasser (150 ml) gegossen. Die Lösung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und die kombinierten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Filtration und Konzentration ergaben das gewünschte Intermediat (435 mg) als weißen Feststoff in 34 % Ausbeute, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

## Stufe 5

**[0078]** Das Produkt der Stufe 4 (435 mg),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (100 mg) und konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 ml) wurden zusammengemischt, und Zn (1,0 g) wurde in Portionen zugegeben (Vorsicht: Nach Zugabe von Zn zu der Mischung wurde

eine Exotherme wahrgenommen!). Nach mehreren Minuten wurde die resultierende Mischung 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und konzentriert, um einen beigen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde mit heißem Wasser trituriert, aufgefangen und durch Co-Eindampfen mit Toluol (3 × 10 ml) getrocknet, um das gewünschte Produkt (200 mg) als weißen Feststoff in 54 % Ausbeute zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

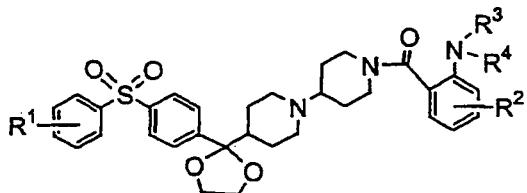
## Stufe 6

**[0079]** Das Produkt von Stufe 3 (100 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 5, unter Verwendung von DMF (0,75 ml), HOBr (41 mg), iPr<sub>2</sub>EtN (0,14 ml) und des Produkts von Stufe 5 (55,5 mg) und DEC (58 mg) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde die Titelverbindung (96 mg) als freie Base, ein weißer Schaum, in 74 % Ausbeute isoliert.

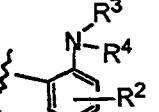
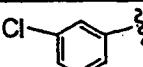
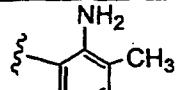
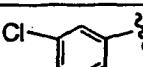
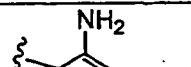
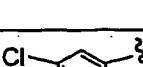
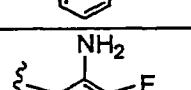
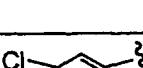
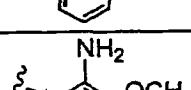
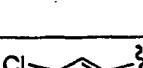
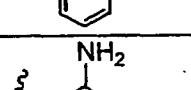
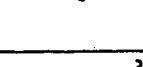
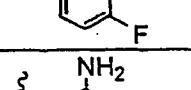
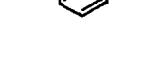
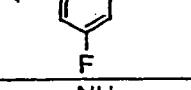
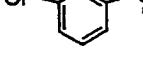
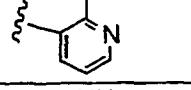
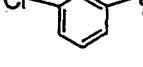
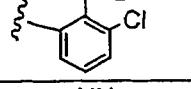
## Stufe 7

**[0080]** Das Produkt von Stufe 6 (96 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 6, unter Verwendung von EtOAc (1,5 ml) und HCl (56 µl einer 4,0 M Lösung in 1,4-Dioxan) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde die Titelverbindung als Hydrochloridsalz (80,4 mg) als weißer Feststoff in 79 % Ausbeute isoliert. Schmelzpunkt: unter Zersetzung > 155°C.

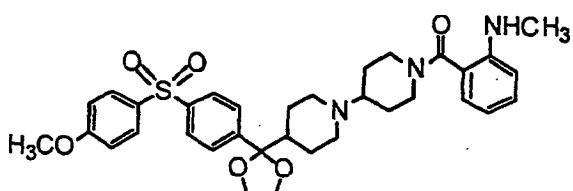
**[0081]** Unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wurden Verbindungen der Formel



hergestellt, in der die Variablen wie in der Tabelle definiert sind.

Beispiel			Physikalische Daten
3A			Schmelzpunkt: Zersetzung >92°C
3B			Schmelzpunkt: Zersetzung >174°C
3C			Schmelzpunkt: Zersetzung >124°C
3D			Schmelzpunkt: Zersetzung >159°C
3E			Schmelzpunkt: Zersetzung >154°C
3F			Schmelzpunkt: Zersetzung >165°C
3G			Schmelzpunkt: Zersetzung >201°C
3H			Schmelzpunkt: Zersetzung >9105C
3I			Schmelzpunkt: Zersetzung >196°C

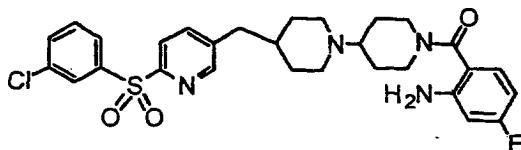
## BEISPIEL 4



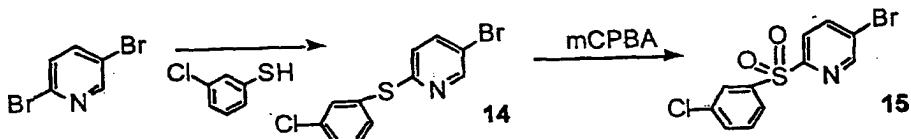
[0082] Das Produkt von Beispiel 2, Stufe 10 (44 mg), CH<sub>3</sub>CN (0,5 ml), THF (0,25 ml), iPr<sub>2</sub>EtN (0,10 ml) und N-Methylisatosäure (33 mg) wurden zusammengemischt und 24 Stunden bei RT gerührt.

[0083] Nach Entfernen aller flüchtigen Materialien wurde der resultierende Rückstand durch präparative Plattenchromatographie (500 µM; Silikaadsorbens; 95:5 EtOAc:Et<sub>3</sub>N Eluierungsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung in seiner freien Basenform (42,1 mg) in 75 % Ausbeute zu ergeben.

[0084] Die freie Basenform der Titelverbindung wurde wie in Beispiel 1, Stufe 6, behandelt, um die Hydrochloridform zu ergeben. Schmelzpunkt: Zersetzung oberhalb von 168°C.



Stufe 1–2



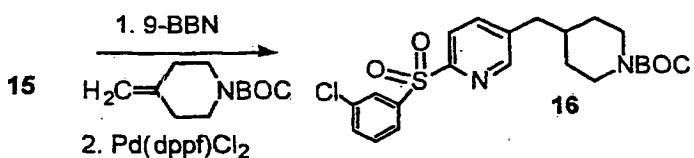
Stufe 1

**[0085]** NaH (2,32 g einer 60 % Dispersion in Mineralöl) wurde mit Hexan (3 ml) gewaschen, und dann wurde DMSO (21 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und 3-Chlorthiophenol (4,90 ml) wurde tropfenweise zugegeben und die resultierende Mischung 5 Minuten bei 0°C und 1 Stunde bei RT gerührt. 2,5-Dibrompyridin (10,0 g) wurde auf einmal zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit kaltem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $2 \times 50$  ml) extrahiert, und die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um einen festen Rückstand zu ergeben, der durch Säulenchromatographie (Silikaadsorbens; 30:1 Hexane:EtOAc Eluierungsmittel) gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 14 als Feststoff (3,74 g) in 30 % Ausbeute isoliert und wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

Stufe 2

**[0086]** mCPBA (4,35 g) wurde portionsweise im Verlauf von 3 Minuten zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 14 (2,95 g) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 ml) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 5 Minuten bei 0°C, dann 18 Stunden bei RT gerührt, zu dieser Zeit wurden mCPBA (2,18 g) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) zugegeben. Nachdem 18 Stunden bei RT gerührt worden war, wurde 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zugefügt und die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase entfernt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte wurden kombiniert, mit Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und mit 10% NaOH gewaschen. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um einen festen Rückstand zu ergeben, der durch Säulenchromatographie (Sili-kaadsorbens; 8:1 Hexane:EtOAc, dann 4:1 Hexane:EtOAc Eluierungsmittel) weiter gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 15 als weißer Feststoff (1,52 g) in 47 % Ausbeute isoliert und wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

Stufe 3



**[0087]** Zu einer entgasten Probe von 1 (2,77 ml) wurde 9-BBN (32,4 ml einer 0,5 M Lösung in THF) gegeben. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde eine Portion der resultierenden Lösung (11,9 ml) bei RT einer Mischung von 15 (1,52 g), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (112 mg), DMF (9 ml), Wasser (0,99 ml) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugefügt. Die resultierende Mischung wurde 2,5 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT und Gießen in Wasser wurde der pH-Wert mit 10 NaOH auf 11 eingestellt und die Mischung mit EtOAc (3 × 25 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde des Weiteren durch Säulenchromatographie (177 g Silikaadsorbens; 1:2 EtOAc:Hexane Eluierungsmittel) gereinigt, um 16 als weißen Schaum (1,57 g) in 76 % Ausbeute zu ergeben.

Stufe 4

**[0088]** 16 (1,52 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 ml), TFA (3,4 ml),  $\text{H}_2\text{O}$

(0,060 ml) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde das gewünschte Amin als Öl (1,17 g) in 99 % Ausbeute isoliert.

## Stufe 5

**[0089]** Das Produkt von Stufe 4 (1,09 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 3, unter Verwendung von N-tert.-Butyloxypiperidon (2,47 g),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), HOAc (0,18 ml) und NaB ( $\text{OAc})_3\text{H}$  (0,92 g) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde das Produkt (1,17 g) als weißer Schaum in 71 % Ausbeute isoliert. HRMS: berechnet:  $\text{MH}^+$ :  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$ : 536, 2164; gemessen: 536, 2153.

## Stufe 6

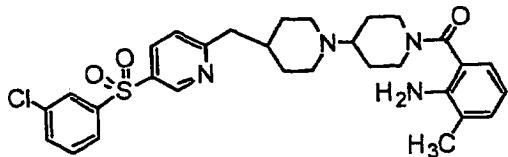
**[0090]** Das Produkt von Stufe 5 (1,06 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), TFA (2 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0,036 ml) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt als Öl (1,24 g) isoliert, das direkt in Stufe 7 verwendet wurde.

## Stufe 7

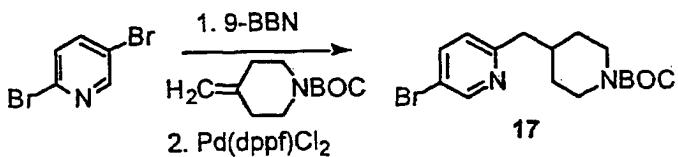
**[0091]** Das Produkt von Stufe 6 (0,10 g) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 5, unter Verwendung von DMF (0,75 ml), HOBr (41 mg), iPr<sub>2</sub>Etn (0,14 ml), 2-Amino-4-fluorbenzoesäure (50 mg) und DEC (58 mg) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde die Titelverbindung (83 mg) in ihrer freien Baseform als Schaum in 91 % Ausbeute (über zwei Stufen) isoliert.

## Stufe 8

**[0092]** Die freie Base von Stufe 7 (83 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 6, unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und HCl (0,12 ml einer 4,0 M Lösung in 1,4-Dioxan) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde das Hydrochlorid der Titelverbindung (57 mg) als weißer Feststoff in 67 % Ausbeute isoliert, Schmelzpunkt: Zersetzung oberhalb von 153°C.

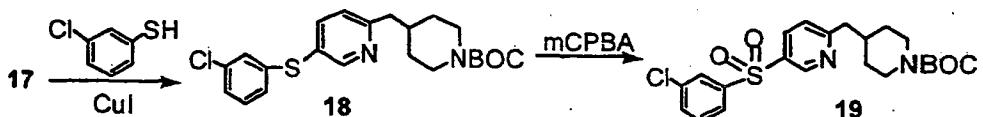


## Stufe 1



**[0093]** 1 (7,93 ml) wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 5, Stufe 3, unter Verwendung von 9-BBN (92 ml), 2,5-Dibromopyridin (10 g), DMF (95 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (9,1 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,62 g) und  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,03 g) behandelt. Nach der Reinigung wurde 17 als Feststoff (14,3 g) in 96 % Ausbeute isoliert, Schmelzpunkt: 66°C.

## Stufen 2–3



## Stufe 2

**[0094]** NaH (1, 01 g einer 60 % Dispersion in Öl) wurde mit Hexan (6,0 ml) gewaschen. N,N-Dimethylacetamid (8,4 ml) wurde zugefügt, die resultierende Mischung in einem Eisbad gekühlt und 3-Chlorthiophenol (2,94 ml) tropfenweise zugefügt. Nachdem 15 Minuten bei RT gerührt worden war, wurden 17 (3,00 g) und Cul (4,82 g) auf einmal zugegeben, und die resultierende Mischung wurde 12 Stunden auf 120°C und dann 4 Stunden auf 140°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wurde EtOAc (150 ml) zugefügt, die Mischung wurde filtriert und

mit EtOAc gespült. Die kombinierten EtOAc-Portionen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein rohes Öl (4,77 g) zu ergeben, das weiter durch Säulen-chromatographie (Silikaadsorbens; 225 g; 1:8 EtOAc:Hexane; 1:4 EtOAc:Hexane; 1:2 EtOAc:Hexane Eluierungsmittel) gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 18 (1,87 g) als wachsartiger Feststoff in 53 % Ausbeute isoliert.

### Stufe 3

**[0095]** 18 (1,00 g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 ml) gelöst, und die resultierende Lösung wurde auf 0°C gekühlt, dann wurde mCPBA (1,21 g) im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 24 h bei RT gerührt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit 2 N NaOH alkalisch (pH 11) gemacht, und die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde entfernt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein Öl (700 mg) zu ergeben, das durch Säulenchromatographie (Silikaadsorbens; 1:8 EtOAc:Hexane; 1:4 EtOAc:Hexane; 1:2 EtOAc:Hexane Eluierungsmittel) weiter gereinigt wurde. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde 19 (196 mg) als Schaum in 18 % Ausbeute isoliert.

### Stufe 4

**[0096]** 19 (186 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 2, unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,15 ml), TFA (0,43 ml) und H<sub>2</sub>O (7,8 µL) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde das gewünschte Amin als Öl (175 mg) isoliert, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

### Stufe 5

**[0097]** Das Produkt von Stufe 4 (175 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 3, unter Verwendung von N-tert.-Butyloxypiperidon (399 mg), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml), HOAc (29 µL) und NaB(OAc)<sub>3</sub>H (148 mg) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde die BOC-geschützte Verbindung (67 mg) als bräunlicher Feststoff in 25 Ausbeute isoliert und direkt in der nächsten Stufe verwendet.

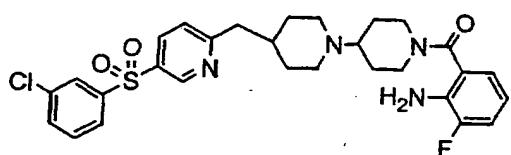
### Stufe 6

**[0098]** Das Produkt aus Stufe 5 (67 mg) wurde wie in Beispiel 1 Stufe 2, unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml), TFA (0,6 ml) und H<sub>2</sub>O (2,3 µL) behandelt. Nach Aufarbeitung wurde das gewünschte Amin als Öl (42 mg) isoliert, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

### Stufe 7

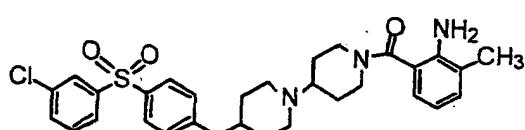
**[0099]** Das Produkt von Stufe 6 (21 mg) wurde wie in Beispiel 1, Stufe 5, unter Verwendung von DMF (0,10 ml), HOBt (9 mg), iPr<sub>2</sub>EtN (28 µL), 2-Amino-3-methylbenzoësäure (11 mg) und DEC (12 mg) behandelt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde die Titelverbindung (15 mg) in ihrer freien Baseform als Schaum in 54 % Ausbeute isoliert. HRMS: berechnet: MH<sup>+</sup>: C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SCl: 567,2197; gemessen: 567,2189.

**[0100]** Unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wurde die folgende Verbindung 6A hergestellt:



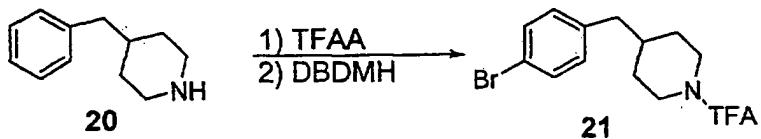
**[0101]** HRMS: berechnet: MH<sup>+</sup>: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SClF: 571, 1946; gemessen 571,1939.

### BEISPIEL 7



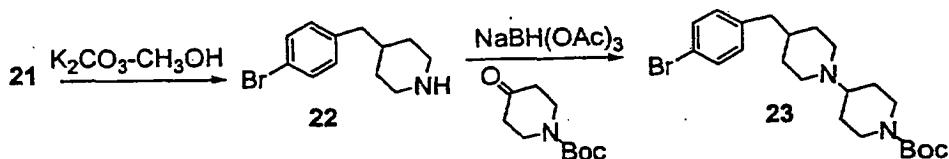
(Alternativverfahren zu Beispiel 1)

## Stufe 1



**[0102]** Eine Lösung von 20 (202 g, 1,15 Mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 L) wurde mit TFAA (216 ml, 1,53 Mol) behandelt, das tropfenweise im Verlauf von 30 Minuten zugefügt wurde. Die Mischung wurde weitere 90 Minuten bei RT röhren gelassen, dann in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Hierzu wurde  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (306 ml) in Portionen gegeben, anschließend wurde DBDMH (171 g, 0,6 Mol) in Portionen zugefügt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, während sie auf RT kam, dann wieder in einem Eisbad abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1,8 L) abgeschreckt, das in 30 Minuten zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 2$  L) gewaschen. Die kombinierten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Silikagel (2,5 kg) gereinigt, mit Hexan (16 L), 5 % EtOAc-Hexan (16 L) und 10 EtOAc-Hexan eluiert, um 105 g 21 zu ergeben.

## Stufen 2–3



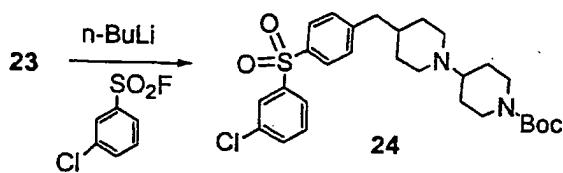
## Stufe 2

**[0103]** Eine Lösung des Produkts von Stufe 1 (105 g), gelöst in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1,7 L), wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90 g) und entionisiertem Wasser (300 ml) behandelt. Die Mischung wurde 3 bei RT gerührt, dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit 2 N NaOH (2 L) behandelt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 2$  L) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft, um 76 g des gewünschten Produkts als Öl zu ergeben, das teilweise kristallisierte.

## Stufe 3

**[0104]** Eine partielle Lösung des Produkts von Stufe 2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L) wurde mit N-t-Butoxycarbonyl-4-piperidone (64 g, 0,32 Mol), Eisessig (38 ml) und  $\text{NaB}(\text{OAc})_3$  (192,12 g, 0,9 Mol) behandelt. Die Mischung wurde über Nacht bei RT röhren gelassen, dann in 2 N NaOH (2 L) gegossen. Nachdem 30 Minuten gerührt worden war, wurden die Phasen abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 2$  L) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silikagel von Flash-Qualität (2 kg) chromatographiert, wobei mit EtOAc (40 L) eluiert wurde, um 54,4 g ungefähr 50 % reines Produkt, gefolgt von 30,2 g reinem Produkt zu ergeben.

## Stufe 4



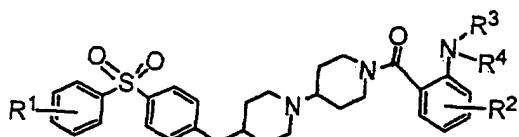
**[0105]** Eine Lösung des Produkts von Stufe 3 (8,8 g, 0,02 Mol) in trockenem THF (35 ml) wurde auf -78°C abgekühlt und mit 2, 5 M n-BuLi in Hexanen (8,05 ml, 0,02 Mol) behandelt, gefolgt von einer Lösung von 3-Chlorbenzolsulfonylfluorid (3,92 g, 0,02 Mol) in THF (20 ml). Die Mischung wurde bei -78°C 2 Stunden gerührt, dann über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Mischung wurde mit Wasser abgeschreckt und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 10 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  partitioniert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über

Silikagel gereinigt, wobei mit 5 % CH<sub>3</sub>OH-EtOAc eluiert wurde. Der gereinigte Rückstand wurde aus EtOAc umkristallisiert, um 3,03 g des gewünschten Produkts zu ergeben.

## Stufen 5–7

**[0106]** Das Produkt von Stufe 4 wurde wie in Beispiel 1, Stufen 4–6, behandelt, um die Titelverbindung zu erhalten.

**[0107]** Unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens, wobei das entsprechende Sulfonylfluorid in Stufe 4 und die entsprechende Carbonsäure in Stufe 5 ersetzt wurden, wurden Verbindungen mit der folgenden Formel

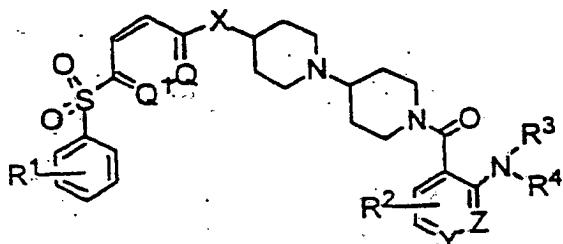


hergestellt, in der die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:

Beispiel			Physikalische Daten
7A			HRMS gefunden 552,1368
7B			HRMS gefunden 566,1639
7C			HRMS gefunden 535,6830
7D			HRMS gefunden 549,7100
7E			HRMS gefunden 549,7100
7F			MS 548.1(MH+)
7G			HRMS gefunden 596.2362

## Patentansprüche

## 1. Verbindung mit der Strukturformel



oder pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Solvat davon, worin  
 Q und Q<sup>1</sup> jeweils -CH= sind;  
 X -CH<sub>2</sub>- oder



ist;

Y und Z unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -C(R<sup>5</sup>)=, oder einer von Y und Z -C(R<sup>5</sup>)= und der andere -N= ist;

R<sup>1</sup> 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen und (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>) -Alkoxy;

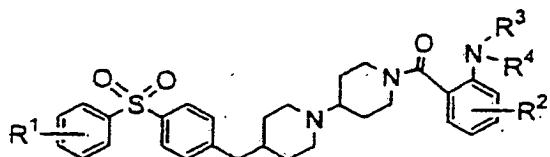
R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig 1 bis 3 Substituenten sind, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>)-Alkoxy; und

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>)-Alkyl.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der Y und Z beide -C(R<sup>5</sup>)= sind.

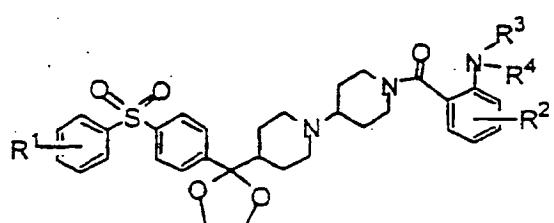
3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der Y =CH- ist und Z -N= ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Verbindungen mit der Formel

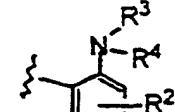
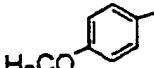
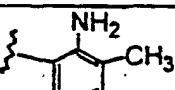
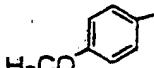
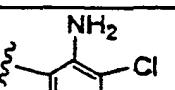
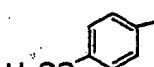
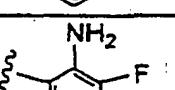
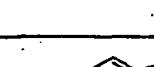
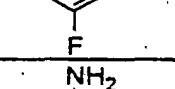
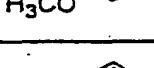
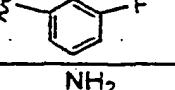
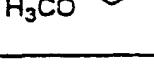
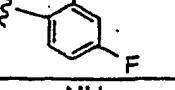
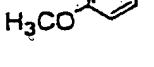
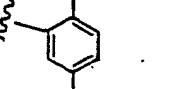
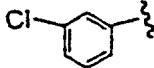
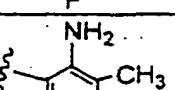
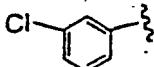
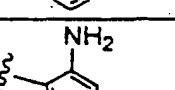
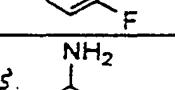
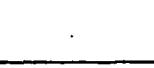
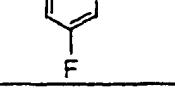


worin die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:


und Verbindungen der Formel



worin die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

6. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 allein oder in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Erkrankung.

7. Kit zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Erkrankung, welcher in separaten Behälter in einer Einzelverpackung pharmazeutische Verbindungen zur Verwendung in Kombination enthält, wobei ein Behälter eine Verbindung gemäß Anspruch 1 enthält und ein separater Behälter einen Acetylcholinesteraseinhibitor enthält, wobei die Verbindung und der Inhibitor sich jeweils in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger befinden und ihre kombinierten Mengen eine wirksame Menge sind.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medikament zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Erkrankung.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Verwendung in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen