



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 33 964 T2 2007.11.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 242 083 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 33 964.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR00/03535

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 988 915.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/043744

(86) PCT-Anmeldetag: 14.12.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.06.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 25.09.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 14.03.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.11.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9915931 17.12.1999 FR

9915932 17.12.1999 FR

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Erfinder:

CECCHI, Roberto, I-26900 Lodi, IT

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: PHENOXYPROPANOLAMIN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND THERAPEUTISCHE VERWENDUNG

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Phenoxypropanolamine, pharmazeutische Zusammensetzungen damit, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und Zwischenprodukte bei diesem Verfahren.

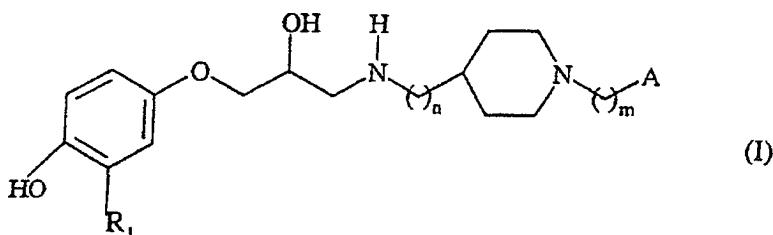
[0002] In der BE 902897 werden Aryloxypropanolamine mit einer 4-piperidinyl-1-substituierten Gruppe am Amin beschrieben, die beta-1-blockierende und alphablockierende Wirkung aufweisen.

[0003] In J. Org. Chem., 1988, 63: 889-894, werden andere Aryloxypropanolamine mit einer 4-piperidinyl-1-substituierten Gruppe am Amin beschrieben.

[0004] Es wurde nun gefunden, daß neue Phenoxypropanolamine mit einer 4-piperidinyl-1-substituierten Gruppe am Amin eine agonistische Wirkung gegenüber beta-3-adrenergen Rezeptoren besitzen.

[0005] Der beta-3-adrenerge Rezeptor war Gegenstand zahlreicher Studien mit dem Ziel der Synthese von Verbindungen, die gegenüber diesem Rezeptor agonistisch wirken, wobei diese Verbindungen eine starke Antidiopitaswirkung und antidiabetische Wirkung beim Menschen zeigen, wie beispielsweise von Weyer, C et al., Diabetes Metab., 1999, 25(1): 11-21, beschrieben.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft somit gemäß einem ihrer Aspekte Phenoxypropanolamine der Formel (I)

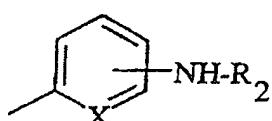


worin

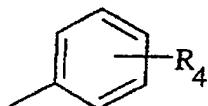
R_1 für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine $-S(O)_z-(C_1-C_4)$ -Alkyl-, $-S(O)_z-(C_1-C_4)R_3$, $-S(O)_z-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl-, $-NHCO(C_1-C_4)$ -Alkyl-, $-CO(C_1-C_4)$ -Alkyl- oder $-NHSO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylgruppe steht;

m und n unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen;

A für eine Gruppe der Formel (a) oder (b) steht:



(a)



(b)

worin:

X für N oder CH steht;

R_2 für eine $-SO_2-R_3-$, $-CO-R_3-$ oder $-CO(C_1-C_4)$ -Alkylgruppe steht;

R_3 für eine gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkyl- oder (C_1-C_4) -Alkoxygruppe, ein oder zwei Halogenatome oder einen Heterocyclus substituierte Phenylgruppe steht;

R_4 für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine (C_1-C_6) -Alkyl-, (C_1-C_4) -Alkoxy-, $-COOH$ -, $-COO(C_1-C_4)$ -Alkyl-, $-CN$ -, $-CONR_5R_6-$, $-NO_2-$, $-NHSO_2(C_1-C_4)$ -Alkyl- oder $-SO_2NR_5R_6$ -Gruppe steht;

z für 1 oder 2 steht;

R_5 und R_6 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine (C_1-C_4) -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl(C_1-C_4)-alkylgruppe stehen;

und Salze oder Solvate davon.

[0007] In der vorliegenden Beschreibung bezeichnen die Begriffe „ (C_1-C_4) -Alkyl“ und „ (C_1-C_6) -Alkyl“ einwertige Reste eines C_1-C_4 - bzw. C_1-C_6 -Kohlenwasserstoffs mit gerader oder verzweigter gesättigter Kette.

[0008] In der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff „Halogen“ ein unter Chlor, Brom, Iod und Fluor ausgewähltes Atom.

[0009] Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umfassen sowohl Additionssalze mit pharmazeutisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Säuren, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat, Citrat, Maleat, Tartrat, Fumarat, Gluconat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat usw., als auch Additionssalze, die eine zweckmäßige Trennung oder Kristallisation der Verbindungen der Formel (I) erlauben, wie Picrat, Oxalat, oder Säureadditionssalze mit optisch aktiven Säuren, beispielsweise Camphorsulfonsäuren und Mandelsäuren oder substituierte Mandelsäuren.

[0010] Wenn die Verbindungen der Formel (I) eine freie Carboxygruppe besitzen, umfassen die Salze auch die Salze mit anorganischen Basen, vorzugsweise diejenigen mit Alkalimetallen, wie Natrium oder Kalium, oder mit organischen Basen.

[0011] Die optisch reinen Stereoisomere sowie die isomeren Gemische der Verbindungen der Formel (I) aufgrund der asymmetrischen Kohlenstoffatome oder der Sulfinylgruppe, wenn z in der Bedeutung von R₁ für 1 steht, in beliebigen Anteilen sind Teil der vorliegenden Erfindung.

[0012] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, worin es sich bei der (C_1 - C_4)-Alkylgruppe um eine Methyl- oder Ethylgruppe handelt.

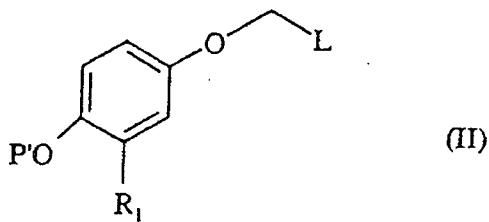
[0013] Bevorzugt sind auch diejenigen Verbindungen, worin n und m für Null stehen.

[0014] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören die Verbindungen der Formel (I), worin A für eine Gruppe (a) steht, X für N steht und die Gruppe NHR_2 in der 5-Stellung des Pyridins steht.

[0015] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören auch die Verbindungen der Formel (I), worin A für eine Gruppe (b) steht und die Gruppe R₄ in der 4-Stellung des Benzols steht.

[0016] Bevorzugt sind auch diejenigen Verbindungen, worin A für eine Gruppe (b) steht und R₄ unter -COOH, -COO(C₁-C₄)-Alkyl, -CN, -NO₂, -CONR₂R₃, -NHSO₂-(C₁-C₄)-Alkyl und -SO₂NR₅R₆ ausgewählt ist.

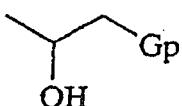
[0017] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann man eine Verbindung der Formel (II)



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, P' für eine Schutzgruppe steht und L für eine Gruppe der Formel (c) oder (d) steht

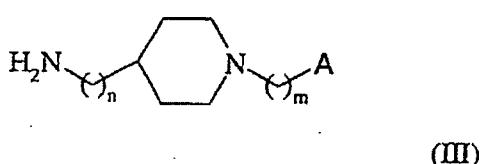


(c)



(d)

worin Gp für eine Abgangsgruppe wie Tosylat, Mesylat oder ein Halogenatom, steht, mit einem Amin der Formel (III)



worin n und m die oben angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, die Gruppe P' nach üblichen Methoden abspaltet und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in eines ihrer Salze umwandelt.

[0018] Insbesondere führt man die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formel (II) und (III) in einem organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol und Isopropanol;

Dimethylsulfoxid; einem linearen oder cyclischen Ether oder einem Amid, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid; unter Verwendung mindestens äquimolarer Reaktantemengen, eventuell mit einem geringen Aminüberschuß, durch.

[0019] Die Reaktionstemperatur liegt zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des gewählten Lösungsmittels.

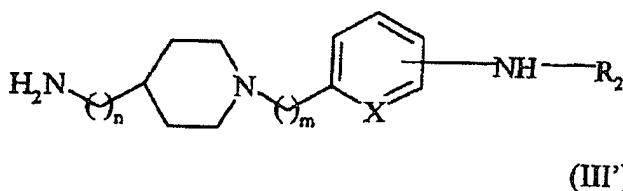
[0020] Als Schutzgruppen P' kann man die üblichen Schutzgruppen für Hydroxygruppen verwenden, wie beispielsweise Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyl, Benzoyl oder Silylether, wie beispielsweise tert.-Butyldimethylsilylether (TBDMS).

[0021] Die Abspaltung dieser Schutzgruppen erfolgt nach üblichen Methoden entsprechend der gewählten Schutzgruppe und der Reaktivität anderer vorliegender Gruppen, im Fall der Benzylgruppe beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Pd/C in einem geeigneten Lösungsmittel; im Fall von MEM oder TBDMS kann man auch eine Säure wie Trifluoressigsäure verwenden; im Fall von Benzoyl kann man eine Umesterungsreaktion mit einem Alkanol in basischem Medium durchführen.

[0022] Die Epoxide der Formel (II) sind in der Literatur bekannt oder in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Epoxiden zugänglich. Bestimmte Epoxide der Formel (II) werden beispielsweise in WO 96/04233 und US 4,396,629 beschrieben.

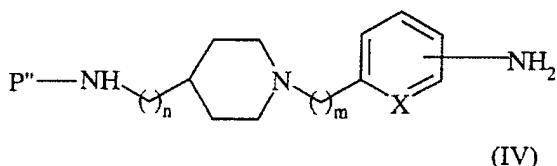
[0023] Bei einigen der Amine der Formel (III) handelt es sich um neue Verbindungen, die einen anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung bilden.

[0024] Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Amine der Formel (III')



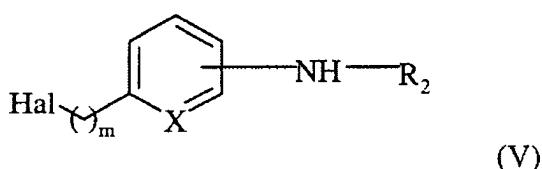
worin n, m, X und R₂ die oben angegebene Bedeutung besitzen, und Salze oder Solvate davon.

[0025] Diese Amine können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (IV)

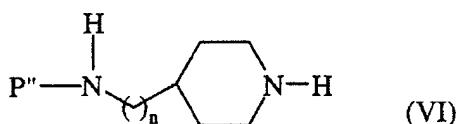


worin P'' für eine Schutzgruppe, wie tert.-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, steht, mit einem Rest Cl-R₂, worin R₂ die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für ein Halogenatom steht, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, und Eliminierung der Gruppe P'' durch Hydrierung oder Behandlung in saurem Medium, wie Salzsäure in Essigsäureethylester oder Ethanol, hergestellt werden.

[0026] Die Amin-Ausgangsstoffe der Formel (IV) können durch Umsetzung von geeigneten Pyridinen der Formel (V)



worin Hal für ein Halogenatom steht und R₂ und m die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Pi-peridin der nachstehenden Formel (VI)



worin n die oben angegebene Bedeutung besitzt und P" für eine Schutzgruppe steht, in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

[0027] Als Reaktionslösungsmittel kann man beispielsweise Dimethylformamid, Pyridin, Dimethylsulfoxid, einen linearen oder cyclischen Ether oder ein chloriertes Lösungsmittel, wie Dichlormethan, verwenden.

[0028] Als Base kann man beispielsweise ein Alkalihydroxid, ein Alkalicarbonat wie Kaliumcarbonat oder ein tertiäres Amin wie Triethylamin verwenden.

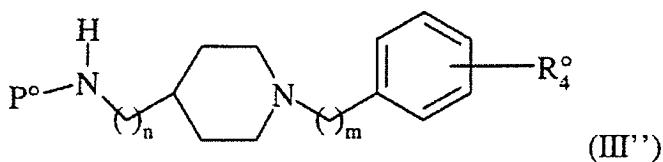
[0029] Die obige Kondensationsreaktion ist in einigen Stunden, normalerweise in 2-12 Stunden, vollständig.

[0030] Die Reaktionstemperatur liegt zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des gewählten Lösungsmittels.

[0031] Als Schutzgruppen P" kann man beispielsweise die für die Produkte der Formel (IV) aufgeführten Schutzgruppen verwenden.

[0032] Die Abspaltung dieser Schutzgruppen wird nach üblichen Methoden, die für die gewählte Schutzgruppe beschrieben sind, durchgeführt; im Fall von tert.-Butoxycarbonyl erfolgt die Spaltung beispielsweise normalerweise durch saure Hydrolyse.

[0033] Andere neue Zwischenprodukte, die Teil der vorliegenden Erfindung sind, sind die Amine der Formel (III'')



worin

P° für eine tert.-Butoxycarbonylgruppe steht;

n und m für 0, 1 oder 2 stehen;

R₄ für eine unter -COO(C₁-C₄)-Alkyl, -CONR₅R₆ und -NHSO₂(C₁-C₄)-Alkyl ausgewählte Gruppe steht;

R₅ und R₆ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe stehen; und Salze oder Solvate davon.

[0034] Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (III''), worin n für 0 steht, m für 0 oder 1 steht und R₄ für -COO(C₁-C₄)-Alkyl steht.

[0035] Die Verbindungen der Formel (III'') können in Analogie zu den obigen Verbindungen (IV) hergestellt werden.

[0036] Die Verbindungen der Formel (I) haben eine sehr starke Affinität zu beta-3-Rezeptoren gezeigt.

[0037] Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen hinsichtlich beta-3-agonistischer Wirkung wurde mit Hilfe von in-vitro-Versuchen am Humankolon gemäß der in EP-B-436435 und in T. Croci et al., Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P, beschriebenen Methode belegt.

[0038] Insbesondere ist festgestellt worden, daß die Verbindungen der Formel (I) eine viel größere Wirkung auf den isolierten Kolon haben als auf das Atrium und die Trachea.

[0039] Aufgrund dieser überraschenden Eigenschaften kann die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) als Arzneimittel mit beta-3-Wirkung in Betracht gezogen werden.

[0040] Des weiteren sind die Verbindungen der Formel (I) wenig toxisch; insbesondere ist ihre akute Toxizität

mit ihrer Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen vereinbar, bei denen Verbindungen mit beta-3-Rezeptor-Affinität Anwendung finden. Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze können daher beispielsweise bei der Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen, wie entzündlichen Darmerkrankungen (IBD), als Modulatoren der Darmmotorik, als Lipolytika, Antidipositasmittel, Antidiabetika, Psychotropika, Antiglaukommittel, Vernarbungsmittel, Antidepressiva oder Tocolytika indiziert werden.

[0041] Die Verwendung der obigen Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung der obigen Arzneimittel bildet einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0042] Die obigen Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Solvate können in Tagesdosen von 0,01 bis 20 mg pro Kilo Körpergewicht des zu behandelnden Säugetiers, vorzugsweise in Tagesdosen von 0,1 bis 10 mg/kg verwendet werden. Beim Menschen kann die Dosis je nach dem Alter des zu behandelnden Patienten, der Art der Behandlung (prophylaktisch oder kurativ) und der Schwere des Leidens vorzugsweise von 0,5 mg bis 1500 mg pro Tag, insbesondere von 2,5 bis 500 mg, variieren. Die Verbindungen der Formel (I) werden im allgemeinen als Dosierungseinheit mit 0,1 bis 500 mg und vorzugsweise 0,5 bis 100 mg Wirkstoff ein- bis fünfmal täglich verabreicht.

[0043] Die Dosierungseinheiten werden vorzugsweise in pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert, in denen der Wirkstoff in Abmischung mit einem pharmazeutischen Träger vorliegt.

[0044] Somit betrifft die vorliegende Erfindung gemäß einem anderen Aspekt pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine obige Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Solvate enthalten.

[0045] In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, transdermalen oder rektalen Verabreichung können die Wirkstoffe der obigen Formel (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Solvate in Einzelverabreichungsformen im Gemisch mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern an Tiere und Menschen zur Behandlung der obigen Leiden verabreicht werden. Die geeigneten Einzelverabreichungsformen umfassen die Formeln zur oralen Verabreichung, wie Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Granulate und orale Lösungen oder Suspensionen, die Formen zur sublingualen und bukkalen Verabreichung, die Formen zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung, die Formen zur lokalen Verabreichung und die Formen zur rektalen Verabreichung.

[0046] Bei der Herstellung einer festen Zusammensetzung in Form von Tabletten vermischt man den Hauptwirkstoff mit einem pharmazeutischen Vehikel, wie Gelatine, Stärke, Laktose, Magnesiumstearat, Talk, Gummi arabicum oder dergleichen. Die Tabletten können mit Saccharose oder mit anderen geeigneten Materialien überzogen werden oder auch derart behandelt werden, daß sie eine verlängerte oder verzögerte Wirkung haben und eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff kontinuierlich freisetzen.

[0047] Eine Gelatinekapselzubereitung erhält man durch Vermischen des Wirkstoffs mit einem Verdünnungsmittel und Gießen der erhaltenen Mischung in Weich- oder Hartgelatinekapseln.

[0048] Eine Zubereitung in Form eines Sirups oder Elixiers kann den Wirkstoff zusammen mit einem Süßungsmittel, vorzugsweise einem kalorienfreien Süßungsmittel, Methylparaben und Propylparaben als Antiseptikum sowie einem geeigneten Geschmacksverbesserer und einem geeigneten Farbmittel enthalten.

[0049] Die wasserdispergierbaren Pulver oder Granulate können den Wirkstoff in Abmischung mit Dispergiermitteln, Netzmitteln oder Suspendiermitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, sowie Süßungsmitteln oder Geschmacksverbesserern enthalten.

[0050] Für eine lokale Verabreichung vermischt man den Wirkstoff mit einem Träger zur Herstellung von Cremes oder Salben oder löst ihn in einem Vehikel zur intraokkulären Verabreichung, beispielsweise in Form von Augentropfen.

[0051] Für eine rektale Verabreichung greift man auf Suppositorien zurück, die mit Bindemitteln hergestellt werden, die bei Rektaltemperatur schmelzen, beispielsweise Kakaobutter oder Polyethylenglycole.

[0052] Für eine parenterale Verabreichung verwendet man wäßrige Suspensionen, Kochsalzlösungen oder sterile Injektionslösungen, die pharmakologisch verträgliche Dispergiermittel und/oder Netzmittel, beispielsweise Propylenglykol oder Butylenglykol, enthalten.

[0053] Der Wirkstoff kann auch in Form von Mikrokapseln formuliert werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Trägern oder Additiven.

[0054] Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

HERSTELLUNG 1

4-tert.-Butoxycarbonylaminopiperidin

[0055] 25 g (0,13 mol) 4-Amino-1-benzylpiperidin, 36,2 ml (0,26 mol) Triethylamin und 31,2 g (0,143 mol) Di-tert.-butyldicarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid 2 Stunden bei Umgebungstemperatur vermischt. Die Mischung wird in Wasser gegossen, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser gewaschen und das so erhaltene Produkt aus 200 ml Isopropylether kristallisiert wird. Man erhält 33 g 1-Benzyl-4-tert.-butoxycarbonylaminopiperidin, das in einer Mischung aus 200 ml Ethanol und 100 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3 g 10% Pd/C hydriert wird. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Titelverbindung isoliert. Fp. 157-160°C.

HERSTELLUNG 2

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin

[0056] Eine Mischung aus 2,01 g (0,010 mol) des in Herstellung 1 erhaltenen Produkts und 2 g (0,010 mol) 4-Chlormethylethoxycarbonylbenzol in 40 ml Dimethylformamid wird unter Rühren 6 Stunden auf 50°C erhitzt. Die Mischung wird in Wasser gegossen, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Wasser gewaschen wird. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 1:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung. Fp. 74-76°C.

HERSTELLUNG 3

4-Amino-1-(4-ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin

[0057] Das durch Herstellung 2 erhaltene Produkt wird in einer Lösung, die 15 ml Essigsäureethylester und 15 ml Salzsäure in Essigsäureethylester (etwa 3N) enthält, 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abfiltriert, mit Azeton gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Die Titelverbindung wird durch Kristallisation aus einer Ethanollösung in Hydrochloriddihydratform erhalten. Fp. 290-293°C.

HERSTELLUNG 4

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonylphenyl)piperidin

[0058] 21,6 g (0,10 mol) des Produkts aus Herstellung 1 werden mit 9,06 g (0,01 mol) (4-Ethoxycarbonyl-1-fluor)benzol und 14,9 g K₂CO₃ in 200 ml Dimethylformamid 55 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abfiltrieren des K₂CO₃ wird die Lösung in Wasser gegossen, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft wird. Das Reaktionsrohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 8:2 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung, die aus Essigsäureethylester kristallisiert. Fp. 138-140°C.

HERSTELLUNG 5

4-Amino-1-(4-ethoxycarbonylphenyl)piperidin-hydrochlorid

[0059] 7,94 g (0,023 mol) des Produkts aus Herstellung 4 werden in 60 ml Essigsäureethylester gelöst und

mit 80 ml 3N Lösung von Salzsäure in Essigsäureethylester versetzt. Die Mischung wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt, wonach das Lösungsmittel abgedampft, Azeton zugegeben und filtriert wird. Dabei erhält man das Titelprodukt, das aus Ethanol kristallisiert.

Fp. 240-242°C (Hydrochlorid)

HERSTELLUNG 6

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-methoxycarbonylphenyl)piperidin

[0060] Zu einer Suspension von 456 mg of Cs₂CO₃ in 2 ml wasserfreiem Toluol werden 3 mg (0,01 mmol) Pd(OAc)₂, 10 mg (0,015 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), 215 mg (1,2 mmol) 4-Brom-1-methoxycarbonylbenzol und 240 mg des Produkts aus Herstellung 1 (1,2 mmol) gegeben. Die Mischung wird auf 110°C erhitzt und nach 2 Tagen mit 2 ml Dioxan, 3 mg Pd(OAc)₂ und 10 mg BINAP versetzt. Nach weiteren zwei Tagen Erhitzen auf 110° wird die Reaktion gestoppt. Die Mischung wird in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureethylester und Cyclohexan als Elutionsmittel gereinigt.

Fp. 162-165°C

HERSTELLUNG 7

4-(Phenylmethoxy)-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-methansulfonylamino)-1-(2,3-epoxypropoxy)benzol und dessen (2S)-Isomer.

[0061] Das Titelprodukt wurde nach der Verfahrensweise gemäß WO 96/04233 (Verfahrensweise 96) erhalten.

HERSTELLUNG 8

4-Benzylxy-3-methylsulfinyl-1-[(2,3-epoxypropoxy)]benzol

[0062] Das Titelprodukt wurde nach der Verfahrensweise gemäß US 4,396,629 erhalten.

HERSTELLUNG 9

4-Benzylxy-1-[(2,3-epoxypropoxy)]benzol

[0063] Das Titelprodukt wurde nach der Verfahrensweise gemäß WO 96/04233 (Verfahrensweise 7) erhalten.

HERSTELLUNG 10

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-hydroxycarbonylphenyl)piperidin

[0064] 2,19 g (0,0063 mol) des Produkts aus Herstellung 4 werden in 30 ml Ethanol und 30 ml THF gelöst und mit 20 ml Wasser und 12,6 ml (0,0126 mol) 1N NaOH-Lösung versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur und dann 8 Stunden bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester bis pH 5 wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck verdampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, wonach der Feststoff abfiltriert und aus 200 ml Ethanol umkristallisiert wird. Dabei erhält man das Titelprodukt in Form eines weißen Feststoffs.

Fp. >300°C.

HERSTELLUNG 11

4-Amino-1-[4-(N-normal-butylaminocarbonyl)phenyl]piperidin-hydrochloridhydrat

11a. 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-[4-(N-normal-butyl-aminocarbonyl)phenyl]piperidin

[0065] 2,5 g (0,0078 mol) des Produkts aus Herstellung 10 werden in 80 ml Methylenechlorid gelöst und mit 3,45 g (0,0078 mol) BOP, 8 ml (0,0078 mol) normal-Butylamin und 1,7 ml (0,012 mol) Triethylamin versetzt. Nach 8 Stunden Rühren bei 40°C wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft, wonach der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewa-

schen wird. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und aus Isopropanol kristallisiert. Dabei erhält man die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs.

Fp. 208-210°C.

11b. 4-Amino-1-[4-(N-normal-butylaminocarbonyl)phenyl]piperidin-hydrochloridhydrat

[0066] Das Titelprodukt wird in Analogie zu Herstellung 5, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Herstellung 4 erhalten.

Fp. 231-235°C (Hydrochloridhydrat).

HERSTELLUNG 12

4-Amino-1-[4-(N,N-diethylaminocarbonyl)phenyl]piperidin-dihydrochlorid

12a. 4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-[4-(N,N-diethyl-aminocarbonyl)phenyl]piperidin

[0067] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 11a, aber unter Verwendung von Diethylamin anstelle von normal-Butylamin erhalten.

Fp. 113-115°C.

12b. 4-Amino-1-[4-(N,N-diethylaminocarbonyl)phenyl]piperidin-dihydrochlorid

[0068] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 11b, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Herstellung 11a erhalten.

Fp. 232-234°C (Dihydrochlorid)

HERSTELLUNG 13

4-Benzylxy-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-(butan-sulfonyl)amino)-1-[(2S)-2,3-epoxypropoxy]benzol

[0069] 13a. 4-Benzylxy-3-(butansulfonylamino)benzol-acetat Unter Stickstoffatmosphäre werden 5,0 g (0,00194 mol) 3-Amino-4-benzylxybenzol-acetat in 15 ml Methylenchlorid gemischt und mit 3,3 ml Triethylamin (0,0236 mol) und 3,3 ml (0,0245 mol) 1-Butansulfonylchlorid versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Umgebungstemperatur und danach 4 Stunden bei 30°C gerührt. Nach Waschen mit Wasser werden die beiden Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderterem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 9/1 als Elutionsmittel wird die Titelverbindung erhalten.

Fp. 104-106°C.

13b. 4-Benzylxy-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-butan-sulfonylamino)benzol-acetat

[0070] 3,4 g (0,009 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 70 ml Methylenchlorid gemischt und mit 2,4 g (0,0108 mol) Di-tert.-butyldicarbonat und 0,22 g (0,0018 mol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wird das Lösungsmittel abgedampft und mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 8/2 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 74-76°C.

13c. 4-Benzylxy-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-butan-sulfonylamino)phenol

[0071] 4 g (0,0083 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 80 ml Methanol gemischt und mit 9,9 g (0,0099 mol) 1N NaOH versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur wird Zitronensäure bis pH 6 zugegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Aufnehmen in Essigsäureethylester wird mit Wasser gewaschen, wonach die beiden Phasen getrennt werden und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderterem Druck vom Lösungsmittel befreit wird. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 131-133°C.

13d. 4-Benzylxyloxy-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-butan-sulfonylamino)-1-[(2S)-2,3-epoxypropoxy]benzol

[0072] 3,0 g (0,0062 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 60 ml Aceton gemischt und mit 2,8 g wasserfreiem Kaliumcarbonatpulver und 2,0 g (0,0077 mol) (2S)(+)-Glycidylnosylat versetzt. Nach 20 Stunden Erhitzen zum Rückfluß wird filtriert, wonach das Lösungsmittel abgedampft und mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 75/25 als Elutionsmittel gereinigt wird. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 87-89°C.

$[\alpha]_D = +4,9^\circ$ (c: 1% in Methanol)

HERSTELLUNG 14

4-Benzylcarbonyloxy-3-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-propansulfonylamino)-1-[(2S)-2,3-epoxypropoxy]benzol

[0073] Die Titelverbindung wird in Analogie zur Herstellung 13, aber unter Verwendung von 1-Propansulfonylchlorid anstelle von 1-Butansulfonylchlorid erhalten.

$[\alpha]_D = +4,5^\circ$ (c: 1% in Ethanol)

HERSTELLUNG 15

4-Benzylxyloxy-3-(N-methylaminosulfonyl)-1-[(2S)-2,3-epoxypropoxy]benzol] 15a. 2,5-Dihydroxy-N-methylbenzolsulfonamid

[0074] 2,27 g (7,75 mmol) wie nach dem Verfahren gemäß J. Am. Chem. Soc., 1951, 73: 2558-2565, erhaltenen Essigsäure-4-acetoxy-2-(chlorsulfonyl)phenylester werden in 8 ml Tetrahydrofuran und 8 ml einer Lösung von Methylamin (77,5 mmol) in Methanol 2 Stunden gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 10 ml angesäuertem Wasser aufgenommen. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester werden die beiden Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 1/2 als Elutionsmittel erhält man die Titelverbindung.

15b. 2-Hydroxy-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-N-methylbenzolsulfonamid

[0075] 1,07 g (7,10 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) und 1,76 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) werden gemischt und dann zu einer Lösung von 1,4 g (6,9 mmol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt in 20 ml Methylenchlorid und 5 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 2 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur wird mit Wasser und 20 ml 5%iger H_3PO_4 -Lösung und dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trennen der beiden Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Dabei erhält man die Titelverbindung.

15c. Benzoësäure-4-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(N-methylaminosulfonyl)phenylester

[0076] Unter Stickstoffatmosphäre werden 1,8 g (5,67 mmol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt in 10 ml Methylenchlorid gemischt und bei 0°C mit 1,8 ml Pyridin und 1,3 ml Benzoylchlorid versetzt.

[0077] Nach 3 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur wird Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester werden die beiden Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 2/1 als Elutionsmittel wird die Titelverbindung erhalten.

15d. Benzoësäure-4-hydroxy-2-(N-methylaminosulfonyl)phenylester

[0078] Unter Stickstoffatmosphäre werden 1,7 g (4,03 mmol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt in 80 ml 1%iger Salzsäurelösung in 95%igem Ethanol gemischt. Nach 3 Stunden Röhren bei Umgebungstemperatur werden 100 ml Wasser zugegeben, wonach in Essigsäureethylester extrahiert wird. Nach Trennung der beiden Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 168-170°C.

15e. 4-Benzylxyloxy-3-(N-methylaminosulfonyl)-1-[((2S)-2,3-epoxypropoxy)]benzol

[0079] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 13d, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Schritt 13c erhalten.

$[\alpha]_D = +19,9^\circ$ (c= 1% in Chloroform)

HERSTELLUNG 16

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-cyanophenyl)piperidin

[0080] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 6, aber unter Verwendung von 4-Bromcyanobenzol anstelle von 4-Brom-1-methoxycarbonylbenzol erhalten.

Fp. 188-189°C.

HERSTELLUNG 17

4-Amino-1-(4-cyanophenyl)piperidin

[0081] In Analogie zu Herstellung 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 16 anstelle des Produkts aus Herstellung 4. Die Base wird mit Ammoniak freigesetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert, wobei man die Titelverbindung erhält.

Fp. 78-80°C.

HERSTELLUNG 18

4-tert.-Butoxycarbonylaminomethyl-1-(4-ethoxycarbonylphenyl)piperidin

[0082] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 4, aber unter Verwendung von 4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)piperidin (in WO 99/65895 beschrieben) anstelle von 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)piperidin aus Herstellung 1 erhalten.

HERSTELLUNG 19

4-Aminomethyl-1-(4-ethoxycarbonylphenyl)piperidinhydrochlorid

[0083] Die Titelverbindung wird in Analogie zur Herstellung 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 18 anstelle des Produkts aus Herstellung 4 erhalten.

HERSTELLUNG 20

4-Benzylxyloxy-3-(N-benzylloxycarbonyl-N-methansulfonylamino)-1-[((2S)-2,3-epoxypropoxy)]benzol

20a. 4-Benzylxyloxy-3-(N-benzylloxycarbonyl-N-methansulfonylamino)benzol-acetat

[0084] 1 g (0,003 mol) 4-Benzylxyloxy-3-(methansulfonylamino)benzol-acetat (WO 96/04233) in 20 ml Methylenechlorid, 0,50 ml (0,0033 mol) 95%iger Chlorameisensäurebenzylester, 0,006 g Dimethylaminopyridin und 0,46 ml (0,0033 mol) Triethylamin werden 10 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen, wonach die beiden Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit wird. Nach Reinigung mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel wird die Titelverbindung erhalten.
Fp. 140-142°C.

20b. 4-Benzylxyloxy-3-(N-benzylloxycarbonyl-N-methansulfonylamino)phenol

[0085] Die Titelverbindung wird in Analogie zur Herstellung 13c, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Herstellung 13b erhalten.

Fp. 138-140°C.

20c. 4-Benzylxyloxy-3-(N-benzylloxycarbonyl-N-methansulfonylamino)-1-[(2S)-2,3-epoxypropoxy]benzol

[0086] Die Titelverbindung wird in Analogie zur Herstellung 13 d, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Beispiel 13c erhalten.

Fp. 78-80°C; $[\alpha]_D = +4,4^\circ$ (c= 0,5% in Methanol).

HERSTELLUNG 21

4-Amino-1-(4-tert.-butoxycarbonylphenyl)piperidin

[0087] 1,5 g (7,5 mmol) 4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)piperidin, 60 ml Dimethylformamid und 1,6 g (7,5 mmol) 4-Fluorbenzoësäure-tert.-butylester und 2,6 ml Diisopropylethylamin werden unter Stickstoff gemischt. Die Mischung wird unter Röhren 6 Stunden auf 90°C erhitzt und dann 15 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,04 g (7,5 mmol) Kaliumcarbonat wird die Mischung 5 Tage auf 90°C erhitzt. Dann wird die Mischung in Wasser gegossen, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Wasser gewaschen wird. Nach Trennung der beiden Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderterem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 3/1 als Elutionsmittel wird 4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-tert.-butoxycarbonylphenyl)piperidin isoliert. Unter Stickstoff werden 250 mg NH₂OH·HCl und 0,7 ml Ethanol 30 Minuten gemischt. Dann werden 67 mg (1,2 mmol) KOH in 0,3 ml einer Lösung von Ethanol und Wasser im Verhältnis 1/1 und 300 mg (0,084 mmol) des obigen Zwischenprodukts in 0,5 ml Ethanol zugegeben. Die Mischung wird 12 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird die wäßrige Phase durch Zugabe von KOH auf pH 9 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trennen der beiden Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch Abdampfen unter verminderterem Druck vom Lösungsmittel befreit. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 89-91°C

HERSTELLUNG 22

4-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(4-aminocarbonylphenyl)piperidin

[0088] Die Titelverbindung wird in Analogie zur Herstellung 4, aber unter Verwendung von 4-Fluorbenzamid anstelle von 4-Ethoxycarbonyl-1-fluorbenzol erhalten.

Fp. >270°C.

HERSTELLUNG 23

4-Amino-1-(4-aminocarbonylphenyl)piperidin-hydrochlorid

[0089] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Herstellung 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 22 anstelle des Produkts aus Herstellung 4 erhalten.

BEISPIEL 1

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin-4-yl-amino]-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol

1a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin-4-ylamino]-1-(4-methoxyethoxymethoxyphenoxy)-2-propanol

[0090] 0,86 g (0,0033 mol) 4-(Methoxyethoxymethoxy)-1-(2,3-epoxypropoxy)benzol und 0,83 g (0,0033 mol) des in Herstellung 3 erhaltenen Produkts in Form der freien Base werden in 40 ml Ethanol 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wird das Produkt getrocknet. Dann wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wird aus Isopropylether kristallisiert.
Fp. 73-75°C.

1b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin-4-yl-amino]-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol-dioxalat

[0091] Eine Mischung aus 0,7 g (0,0014 mol) des im vorhergehenden Schritt erhaltenen Produkts und 1,1 ml

(0,014 mol) CF_3COOH in 40 ml Methylenechlorid wird 8 Stunden auf 40°C erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und Ammoniak zugegeben. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird das Exunkt getrocknet und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsrohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung in Basenform. Das Dioxalat wird mit Oxalsäure in Aceton hergestellt.

Fp. 180-184°C (Dioxalat)

BEISPIEL 2

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol

2a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidinylamino]-1-(4-benzyloxyphenoxy)-2-propanol

[0092] 1,03 g (0,004 mol) des Produkts aus Herstellung 9 und 1 g (0,004 mol) des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform werden in 50 ml Ethanol 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH_2C_{12} und Methanol in Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.
Fp. 112-114°C.

2b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol

[0093] 1,15 g (0,0023 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 20 ml Ethanol und 20 ml THF in Gegenwart von 0,1 g 10% Palladium auf Kohle unter Normaldruck 8 Stunden bei 40°C hydriert. Es werden 150 ml Wasserstoff absorbiert.

[0094] Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels wird aus Essigsäureethylester kristallisiert. Dabei erhält man das Titelprodukt.

Fp. 158-161°C.

BEISPIEL 3

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol und dessen (25)-Isomer

3a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol

[0095] 1 g (0,004 mol) des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform wird mit 1,35 g (0,003 mol) des Produkts aus Herstellung 7 und 0,2 g Lithiumperchlorat in 50 ml CH_3CN gemischt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren gelassen und dann acht Stunden auf 40° erhitzt.

[0096] Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das so erhaltene Produkt acht Stunden bei 40° mit einer Lösung von Salzsäure in Essigsäureethylester behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit NaHCO_3 -Lösung behandelt, wonach mit Essigsäureethylester extrahiert wird. Nach erneutem Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.
Fp. 130-132°C.

3b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol

[0097] 0,8 g (0,0013 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in Gegenwart von 0,1 g Palladium auf Kohle (10%) in 15 ml Ethanol + 15 ml THF hydriert. Nach acht Stunden Umsetzung bei 40° und Normaldruck wird filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Das Reaktionsrohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt, das aus Isopropanol kristallisiert.
Fp. 140-143°C.

(25)-Isomer

[0098] Das (2S)Enantiomer der Titelverbindung wird in Analogie zu den obigen Schritten 3a und 3b, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 7 in optisch aktiver (2S)-Form erhalten.
Fp. 96-99°C (hydratisierte Form).

BEISPIEL 4

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methylsulfinyl)phenoxy]-2-propanol und dessen (25)-Isomer

4a. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylaminol-1-[(4-benzyloxy)-3-(methylsulfinyl)phenoxy]-2-propanol

[0099] 0,8 g (0,0032 mol) des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform werden mit 1 g (0,0031 mol) des Produkts aus Herstellung 8 in 50 ml Ethanol über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol im Verhältnis 95:5 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.
Fp. 135-137°C.

4b. 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methylsulfinyl)phenoxy]-2-propanoltrifluoracetat

[0100] 0,98 g (0,0017 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt wird in 20 ml CF₃COOH 7 Stunden auf 55°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird Hydrogencarbonatlösung zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.

Fp. 78-80°C (Trifluoracetat).

BEISPIEL 5

3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphenyl)piperidinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol

5a. 3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphenyl)piperidinylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0101] 0,72 g (0,0026 mol) des Produkts aus Herstellung 11b in Basenform werden mit 1,08 g (0,0024 mol) des Produkts aus Herstellung 7 in 25 ml Ethanol über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Das so erhaltene Produkt wird 4 Stunden bei 70° mit einer Lösung von Salzsäure in Essigsäureethylester behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit NaHCO₃-Lösung behandelt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach erneutem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man das Titelprodukt.

Fp. 123-133°C.

5b. 3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0102] Das Titelprodukt wird in Analogie zu Beispiel 3b, aber unter Verwendung des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt anstelle des Produkts aus Schritt 3a erhalten.
Fp. 146-148°C.

BEISPIEL 6

3-[1-(4-N,N-Diethylaminocarbonylphenyl)piperidiny-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)-phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0103] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstel-

lung 12b in Basenform anstelle des Produkts aus Herstellung IIb erhalten.
Fp. 67-70°C.

BEISPIEL 7

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-butansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol und dessen Hydrochlorid

[0104] Das Titelprodukt wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 13d anstelle des Produkts aus Herstellung 7 und des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform anstelle des Produkts aus Herstellung IIb erhalten. Das Hydrochlorid wird mit Essigsäureethylester und Salzsäure hergestellt.

Fp. 192-195°C (Hydrochlorid).

BEISPIEL 8

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-propansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0105] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 14 anstelle des Produkts aus Herstellung 7 und des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform anstelle des Produkts aus Herstellung 11b erhalten.

Fp. 63-65°C.

BEISPIEL 9

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methylaminosulfonyl)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0106] 0,56 g (0,0015 mol) des Produkts aus Herstellung 15e werden mit 0,38 g (0,0015 mol) des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform in 10 ml DMF über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Dabei wird die Titelverbindung erhalten.

Fp. 87°C.

BEISPIEL 10

3-[1-(4-Cyanophenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-methansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0107] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 17 anstelle des Produkts aus Herstellung 11b erhalten.

Fp. 78-80°C.

BEISPIEL 11

3-[1-(4-tert.-Butoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-methansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0108] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 3, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 21 anstelle des Produkts aus Herstellung 5 und des Produkts aus Herstellung 20 anstelle des Produkts aus Herstellung 7 erhalten.

BEISPIEL 12

3-[[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-4-piperidinylmethyl]amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-(2S)-2-propanol

[0109] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Herstellung 19 anstelle des Produkts aus Herstellung 11b erhalten.

BEISPIEL 13

5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

13a. 5-Amino-2-(4-tert.-butoxycarbonylaminopiperidino)pyridin

[0110] 2 g (0,0062 mol) 5-Nitro-2-(4-tert.-butoxycarbonylpiperidino)pyridin wird in 40 ml Ethanol und 60 ml Tetrahydrofuran gemischt. Nach Zugabe von 0,4 g 10% Pd/C wird unter Normaldruck 7 Stunden bei 40°C hydriert. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 2 g der Titelverbindung in fester Form.

13b. 5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-tert.-butoxycarbonylaminopiperidino)pyridin

[0111] 0,4 g (0,0013 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 10 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0,3 g (0,0013 mol) 4-Isopropylbenzolsulfonylchlorid wird 2 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels (mit Vorkehrungen für Salzsäure) wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen. Nach Trennung der beiden Phasen wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Abdampfen unter verminderterem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 6/4 als Elutionsmittel erhält man das Titelprodukt.
Fp. 208-209°C.

13c. 5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-aminopiperidino)pyridin-dihydrochlorid

[0112] 2,1 g (0,0042 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 20 ml Essigsäureethylester und 20 ml einer ungefähr 3N Lösung von gasförmiger Salzsäure in Essigsäureethylester 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wird der Rückstand in Aceton aufgenommen und filtriert, wonach der Niederschlag mit Aceton gewaschen wird und 1,8 g des Titelprodukts, das aus Ethanol kristallisiert, erhalten werden.

Fp. 270-273°C.

13d. 5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-(benzyloxy)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

[0113] 0,239 g (0,932 mol) 4-Benzylxy-1-(2,3-epoxypropoxy)benzol und 0,35 g (0,935 mmol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt in Basenform werden in 10 ml Ethanol 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wird mittels Flash-Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol im Verhältnis 95/5 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man 0,37 g des Titelprodukts in Form eines glasartigen Produkts.

13e. 5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

[0114] 0,37 g (0,586 mmol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt, 10 ml Ethanol, 10 ml Tetrahydrofuran und 0,037 g 10% Pd/C werden gemischt. Dann wird unter Normaldruck 8 Stunden bei 40°C hydriert. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft und mittels Flash-Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol im Verhältnis 9/1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.
Fp. 75-78°C.

BEISPIEL 14

14a.

5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-benzylxy-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxy-propyl)amino)piperidino)pyridin

[0115] 0,27 g (0,00084 mol) 4-Benzylxy-3-methylsulfinyl-1 [(2,3-epoxypropoxy)]benzol (hergestellt gemäß US 4,396,629/Beispiel 3) und 0,33 g (0,00088 mol) des Produkts aus Beispiel 13c) in Basenform werden in 10 ml Ethanol über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsrohprodukt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol im Verhältnis 9/1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt in Form eines glasartigen Feststoffs.

14b. 5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

[0116] 0,4 g (0,0006 mol) des Produkts aus dem vorhergehenden Schritt werden in 10 ml CF₃COOH 5 Stunden auf 55°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wird das Rohprodukt in Essigsäureethylester gelöst, mit gesättigter wäßriger Hydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Produkt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol im Verhältnis 9/1 und dann einer Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol im Verhältnis 85/15 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man das Titelprodukt.

Fp.: 128-130°C.

BEISPIEL 15

[0117]

5-[((4-Isopropylphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(methansulfonylamino)phenoxy)-(2S)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 13c in Basenform anstelle des Produkts aus Herstellung 11b erhalten.

BEISPIEL 16

5-[((4-Bromphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

16a. 5-[((4-Bromphenyl)sulfonyl)amino]-2-[4-(tert.-butoxycarbonylamino)piperidino]pyridin

[0118] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 13b, aber unter Verwendung von 4-Brombenzolsulfonylchlorid anstelle von 4-Isopropylbenzolsulfonylchlorid erhalten.

16b. 5-[((4-Bromphenyl)sulfonyl)amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin

[0119] Das Produkt aus dem vorhergehenden Schritt wird in Analogie zu Beispiel 13c entschützt. 1,2 g dieses Produkts, 1,12 ml Triethylamin und 0,738 g 4-Benzylxy-3-methylsulfinyl-1-[(2,3-epoxypropoxy)]benzol (hergestellt gemäß US 4,396,629/Beispiel 3) werden in 100 ml Ethanol 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH₂Cl₂, Methanol und NH₃ im Verhältnis 90/10/1 als Elutionsmittel gereinigt. Eine Mischung aus 680 mg des so erhaltenen Produkts und 30 ml CF₃COOH wird 5 Stunden auf 55°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Reaktionsrohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol/NH₃ im Verhältnis 90/10/1 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung in Basenform.

Fp. 147°C.

BEISPIEL 17

3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-(4-hydroxy-3-(methylsulfonyl)phenoxy)-(2S)-2-propanol

[0120] Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Beispiel 14, aber unter Verwendung von 4-Benzylxy-3-methylsulfonyl-1-((2S)-2,3-epoxypropoxy)benzol (beschrieben in WO 99/65895, Bsp. 67) anstelle von 4-Benzylxy-3-methylsulfinyl-1-[(2,3-epoxypropoxy)]benzol und des Produkts aus Herstellung 5 in Basenform anstelle des Produkts aus Beispiel 13c) erhalten.

Fp. 83-85°C; [α]_D = +1,0° (c= 1% in Methanol)

BEISPIEL 18

3-[1-[4-((4-Isopropylphenyl)sulfonylamino)phenyl]piperidinylamino]-1-(4-hydroxy-3-methansulfonylamino-phenoxy)-(2S)-2-propanol

[0121] Die Titelverbindung wird in Analogie zu Beispiel 5, aber unter Verwendung von 4-Amino-1-[4-((4-isopropylphenyl)sulfonylamino)phenyl]piperidin anstelle des Produkts aus Herstellung 11b erhalten.

Fp. 90-93°C.

BEISPIEL 19

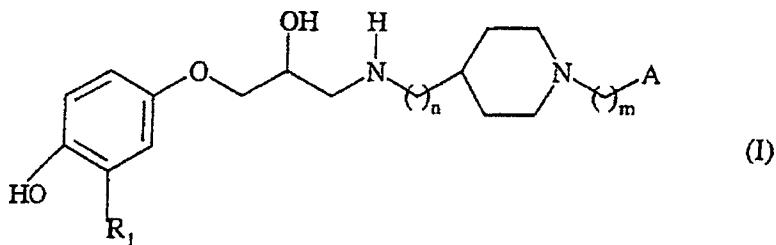
3-[1-[4-((4-Bromphenyl)sulfonylamino)phenyl]piperidinylamino]-1-(4-hydroxy-3-methansulfonylaminophenoxy)-(2S)-2-propanol

[0122] 0,95 g (0,0023 mol) 4-Amino-1-[4-((4-bromphenyl)-sulfonylamino)phenyl]piperidin und 1,1 g (0,0024 mol) des Produkts aus Herstellung 7, (2S)-Isomer, werden in 100 ml Ethanol 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Methanol im Verhältnis 80/20 als Elutionsmittel gereinigt. Eine Mischung aus 680 mg des so erhaltenen Produkts und 30 ml CF_3COOH wird 5 Stunden auf 55°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Reaktionsrohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol im Verhältnis 90/10 als Elutionsmittel gereinigt. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Fp. 105-108°C.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)

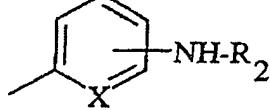


worin

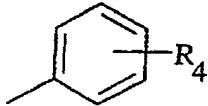
R_1 für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine $-\text{S}(\text{O})_z-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)\text{-Alkyl-}$, $-\text{S}(\text{O})_z-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)\text{R}_3$, $-\text{S}(\text{O})_z\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$, $-\text{NHCO(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$, $-\text{CO(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$ oder $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylgruppe}$ steht;

m und n unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen;

A für eine Gruppe der Formel (a) oder (b) steht:



(a)



(b)

worin:

X für N oder CH steht;

R_2 für eine $-\text{SO}_2\text{R}_3$ -, $-\text{CO-R}_3$ - oder $-\text{CO(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylgruppe}$ steht;

R_3 für eine gegebenenfalls durch eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxygruppe}$, ein oder zwei Halogenatome oder einen Heterocyclus substituierte Phenylgruppe steht;

R_4 für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy-}$, $-\text{COOH-}$, $-\text{COO(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$, $-\text{CN-}$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ -, $-\text{NO}_2$ -, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$ oder $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ -Gruppe steht;

z für 1 oder 2 steht;

R_5 und R_6 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-}$, Phenyl- oder Phenyl($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alkylgruppe stehen;

und Salze oder Solvate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A für eine Gruppe (a) steht, X für N steht und die Gruppe NHR_2 in der 5-Stellung des Pyridins steht.

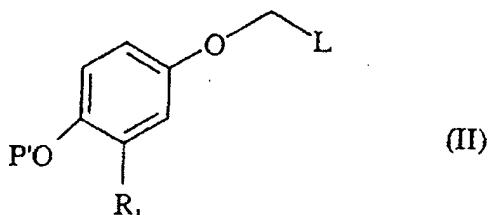
3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin n und m für Null stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin es sich bei der (C_1-C_4)-Alkylgruppe um eine Methyl- oder Ethylgruppe handelt.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A für eine Gruppe (b) steht und die Gruppe R_4 in der 4-Stellung des Benzols steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A für eine Gruppe (b) steht und R_4 unter -COOH, -COO(C_1-C_4)-Alkyl, -CN, -NO₂⁻, -CONR₂R₃⁻, -NHSO₂(C_1-C_4)-Alkyl und -SO₂NR₅R₆ ausgewählt ist.

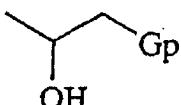
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II)



worin R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, P' für eine Schutzgruppe steht und L für eine Gruppe der Formel (c) oder (d) steht

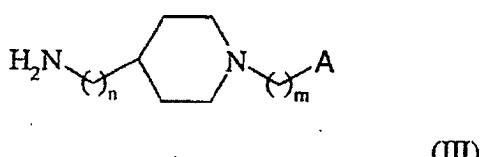


(c)



(d)

worin Gp für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Amin der Formel (III)

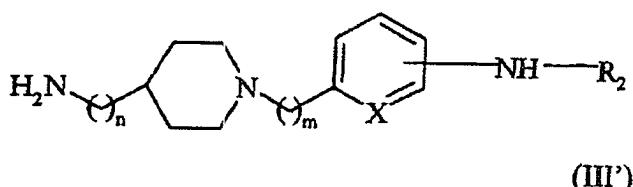


worin n und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, die Gruppe P' abspaltet und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in eines ihrer Salze umwandelt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

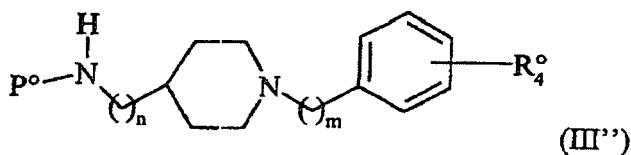
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Indikation bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) oder modulierender Wirkung auf die Darmmotorik, lipolytischer Wirkung, Antiadipositaswirkung, antidiabetischer Wirkung, psychotroper Wirkung, Antiglaukomwirkung, vernarbender Wirkung, antidepressiver Wirkung oder tocolytischer Wirkung.

10. Verbindungen der Formel (III')



worin n, m, X und R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und Salze oder Solvate davon.

11. Verbindungen der Formel (III'')



worin

P^o für eine tert.-Butoxycarbonylgruppe steht;

n und m für 0, 1 oder 2 stehen;

R_4 für eine unter $-COO(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-CONR^o_5R^o_6$ und $-NHSO_2(C_1-C_4)$ -Alkyl ausgewählte Gruppe steht;

R^o_5 und R^o_6 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine (C_1-C_4) -Alkylgruppe stehen; und Salze oder Solvate davon.

12. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um:

- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenylmethyl)piperidin-4-ylamino]-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol
- 3-(1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino)-1-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanol
- 3-(1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino)-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methylsulfinyl)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-N-Butylaminocarbonylphenyl)piperidinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-N,N-Diethylaminocarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-butansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-propansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methylaminosulfonyl)phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-(4-Cyanophenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-methansulfonylamino)phenoxy](2S)-2-propanol
- 3-[1-(4-tert.-Butoxycarbonylphenyl)piperidin-4-ylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(N-methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 3-[[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-4-piperidinmethyl]amino]-1-[(4-hydroxy)-3-(methansulfonylamino)phenoxy]-2-propanol
- 5-[(4-Isopropylphenyl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxyphenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin
- 5-[(4-Isopropylphenyl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-benzyloxy)-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin
- 5-[(4-Isopropylphenyl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-methansulfonylamino)phenoxy)(2S)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin
- 5-[(4-Bromphenyl)sulfonyl]amino]-2-(4-((3-(4-hydroxy-3-(methylsulfinyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl)amino)piperidino)pyridin
- 3-[1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)piperidin-4-yl-amino]-1-(4-hydroxy)-3-methylsulfonylphenoxy](2S)-2-propanol
- 3-[1-[4-((4-Isopropylphenyl)sulfonylamino)-phenyl]piperidinylamino]-1-(4-hydroxy)-3-methansulfonylamino-phenoxy]-2-propanol
- 3-[1-[4-((4-Bromphenyl)sulfonylamino)-phenyl]piperidinylamino]-1-(4-hydroxy)-3-methansulfonylamino-phenoxy]-2-propanol und Salze oder Solvate davon handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen