



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 33 478 T2** 2005.11.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 922 029 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 33 478.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/13894**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 937 152.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/006697**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.08.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.02.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.06.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 211/46**

**C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 211/58,
A61K 31/445**

(30) Unionspriorität:

700722 15.08.1996 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**WANG, Yuguang, North Brunswick, US; CHANG,
K., Wei, Livingston, US; DUGAR, Sundeep,
Bridgewater, US; CHACKALAMANNIL, Samuel,
East Brunswick, US**

(54) Bezeichnung: **ETHER-MUSKARINANTAGONISTEN**

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

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

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

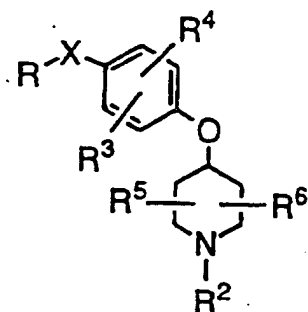
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 1,4-disubstituierte Piperidine, worin der Substituent in 4-Position über eine Etherbindung gebunden ist, wobei diese Verbindung zur Behandlung kognitiver Störungen brauchbar sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und die Verwendung der Verbindungen in Kombination mit Acetylcholinesteraseinhibitoren.

[0002] Morbus Alzheimer und andere kognitive Störungen zogen in letzter Zeit viel Interesse auf sich, dennoch waren Behandlungen dieser Erkrankungen nicht sehr erfolgreich. Gemäß Melchiorre et al. (J. Med. Chem. (1993), 36, 3734–3737), sollten Verbindungen, die selektiv M2-Muskarinrezeptoren antagonisieren, insbesondere in Bezug auf M1-Muskarinrezeptoren, Aktivität gegen kognitive Störungen aufweisen. Baumgold et al. (Eur. J. of Pharmacol., 251, (1994) 315–317) offenbaren 3- α -Chlorimperialin als hochselektiven M2-Muskarinantagonisten.

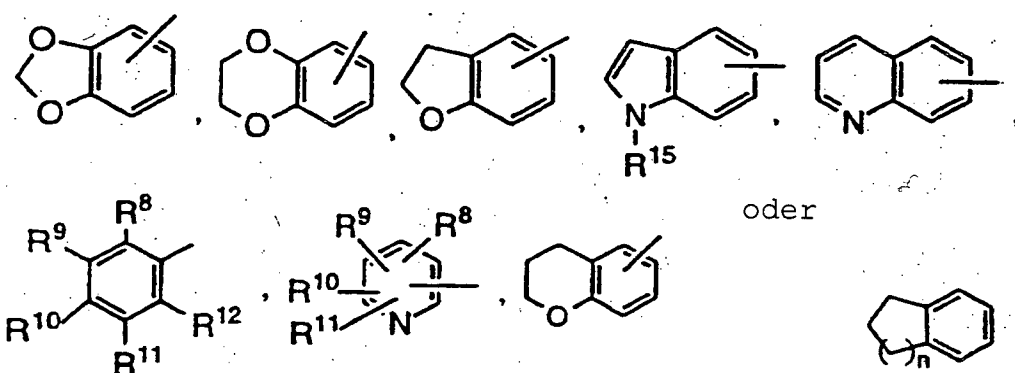
[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse 1,4-disubstituierter Piperidine, von denen einige eine sogar noch höhere Selektivität als 3- α -Chlorimperialin haben. Logemann et al. (Brit. J. Pharmacol. (1961), 17, 286–296) beschreiben bestimmte di-N-substituierte Piperazine, diese unterscheiden sich jedoch von den erfindungsgemäßen Verbindungen. Zudem wird von den Verbindungen von Logemann et al. nicht offenbart, dass sie Aktivität gegen kognitive Störungen haben.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

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



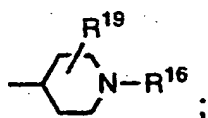
oder ein Isomer, pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Solvat davon, wobei X eine Bindung, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁- bis C₆-Alkyl)-, -C(C₁- bis C₆-Alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -O-C(O)NR¹⁷-, -NR¹⁷C(O)-O-, -SO₂NR¹⁷- oder -NR¹⁷SO₂- ist, R C₃- bis C₆-Cycloalkyl,



ist,

n 1, 2 oder 3 ist,

R² C₂- bis C₇-Alkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl C₃- bis C₇-Cycloalkyl ist, das durch 1 bis 4 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R¹⁸, C₃- bis C₆-Cycloalkenyl, t-Butoxycarbonyl oder



R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, $-CF_3$, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy und $-OH$,

R^5 und R^6 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, $-CF_3$, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $-OH$, C_1 - bis C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy carbonyl, $R^{13}CONH-$, $(R^{13})_2NCO-$, $R^{13}OCONH-$, $R^{13}NHCONH-$ und $NH_2CONR^{13}-$,

R^7 unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_1 - bis C_6 -Alkyl, oder die beiden R^7 -Gruppen kombiniert werden können, um $-(C(R^{14}))_p-$ zu bilden, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist,

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, Benzyloxy, Benzyl, das substituiert ist durch $-NO_2$ oder $-N(R^{14})_2$, halogeniertes C_1 - bis C_6 -Alkyl, mehrfach halogeniertes C_1 - bis C_6 -Alkyl, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(R^{14})_2$, $-CHO$, mehrfach halogeniertes C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $(C_1$ - bis C_4 -Alkyl) $_3Si-$, $(C_1$ - bis C_6 -Alkyl) $SO_{0,2}$, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, $(C_1$ - bis C_6 -Alkoxy) $CO-$, $-OCON(R^{14})_2$, $-NHCOO-(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-NHCO-(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), Phenyl, Hydroxy (C_1 - bis C_6 -Alkyl) oder Morpholino,

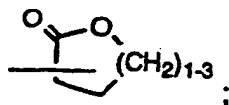
R^{13} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, $-(C_1$ - bis C_6 -Alkyl) $COOR^{15}$, Aryl, Heteroaryl, $-(C_1$ - bis C_6 -Alkyl)aryl, $-(C_1$ - bis C_6 -Alkyl)heteroaryl und Adamantyl,

R^{14} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H und C_1 - bis C_6 -Alkyl,

R^{15} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C_1 - bis C_{20} -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Aryl substituiert durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 und Heteroaryl substituiert durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 ,

R^{16} H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, $-COR^{20}$, C_1 - bis C_6 -Alkoxy carbonyl, $-CON(R^{14})_2$, $-CONH(R^3$ -Aryl), $-SO_{1,2}-R^{15}$, $-SO_{1,2}-(CH_2)_m-R^{21}$, $-SON(R^{14})_2$, $-COSR^{14}$

oder



ist,

R^{17} H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R^{18} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, $-CF_3$, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $-OH$, $=O$, $-CON(R^{14})_2$ und $-N(R^{14})COR^{15}$,

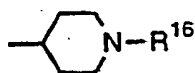
R^{19} H, $-OH$, C_1 - bis C_{20} -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Aryl, das durch 1 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 , oder Heteroaryl ist, das durch 1 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3

R^{20} H, C_1 - bis C_{20} -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy(C_1 - bis C_6 -Alkyl), C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Aryl, Aryl(C_1 - bis C_6 -Alkyl)-, Aryloxy, Aryloxy(C_1 - bis C_6 -Alkyl)-, Tetrahydrofuranlyl oder Heteroaryl ist, wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 , m 0 bis 3 ist und

R^{21} C_7 - bis C_{10} -verbrücktes Cycloalkyl oder C_7 - bis C_{10} -verbrücktes Cycloalkyl ist, wobei der Cycloalkylteil substituiert ist durch einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - bis C_6 -Alkyl oder $=O$,

worin, wenn nicht anders angegeben, "Aryl" für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl steht, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen wie in R^8 definiert sind; und "Heteroaryl" für gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppen steht, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen wie in R^8 definiert sind, und die Heteroarylgruppe Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrrol ist.

[0005] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene, in denen X $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ oder $-CH_2-$ ist, wobei $-SO_2-$ und $-CH_2-$ besonders bevorzugt sind. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^8 -, R^9 -, R^{10} -, R^{11} -, R^{12} -substituiertes Phenyl, vorzugsweise Alkoxyphenyl, oder 3,4-Methylenedioxyphenyl ist, wobei 3,4-Methylenedioxyphenyl besonders bevorzugt ist. R^3 und R^4 sind vorzugsweise jeweils Wasserstoff. R_2 ist vorzugsweise Cycloalkyl oder



wobei R^{16} vorzugsweise $-COR^{20}$, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl oder $-SO_2R^{21}$, insbesondere $-COR^{20}$ ist, wobei R^{20}

R³-substituiertes Aryl ist. Wenn R²⁰ R³-substituiertes Aryl ist, ist es vorzugsweise R³-substituiertes Phenyl, insbesondere 2-substituiertes Phenyl, wobei der Substituent Methyl oder Halogen ist. R⁵ und R⁶ sind vorzugsweise unabhängig Wasserstoff und -CH₃.

[0006] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung mit der Strukturformel I in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0007] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die zur Behandlung kognitiver Störungen und neurodegenerativer Erkrankungen brauchbar sind, wie Morbus Alzheimer.

[0008] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Erkrankung, bei dem einem Patienten, der an der Erkrankung leidet, eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht wird.

[0009] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung kognitiver und neurodegenerativer Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, mit einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor.

[0010] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Erkrankung, bei dem einem Patienten, der an der Erkrankung leidet, eine wirksame Menge einer Kombination einer Verbindung der Formel I wie oben definiert einschließlich Stereoisomeren, pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Estern und Solvaten davon, wobei die Verbindung in der Lage ist, die Acetylcholin-(ACh)-Freisetzung zu erhöhen (vorzugsweise ein m2- oder m4-selektiver Muskarinantagonist), mit einem Acetylcholinesterase-(ACh'ase)-Inhibitor verabreicht wird.

[0011] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist ein Kit, der in separaten Behältern in einer einzigen Packung pharmazeutische Verbindungen zur Verwendung in Kombination zur Behandlung kognitiver Störungen enthält, wobei in einem Behälter eine Verbindung der Formel I, die in der Lage ist, die Acetylcholinfreisetzung zu erhöhen (vorzugsweise ein m2- oder m4-selektiver Muskarinantagonist), in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten ist und in einem zweiten Behälter ein Acetylcholinesteraseinhibitor in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten ist, wobei die kombinierten Mengen eine wirksame Menge sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0012] Wenn nicht anders gesagt, gelten die folgenden Definitionen in der Beschreibung und den Ansprüchen. Diese Definitionen gelten unabhängig davon, ob ein Begriff als solcher oder in Kombination mit anderen Begriffen verwendet wird.

[0013] Alkenyl steht für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung.

[0014] Cycloalkyl steht für einen gesättigten carbocyclischen Ring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Verbrücktes Cycloalkyl steht für einen gesättigten C₇-C₁₁-carbocyclischen Ring, der aus einem C₃-C₆-Cycloalkylring und einer C₁-C₆-Alkylkette zusammengesetzt ist, die an jedem Ende an nicht benachbarte Kohlenstoffatome des Rings gebunden ist; wobei der Cycloalkylring, wenn er substituiert ist, 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und =O aufweisen kann. Beispiele für gegebenenfalls substituierte verbrückte Cycloalkylgruppen sind 7,7-Dimethyl-5-oxobicyclo[2.2.1]hept-4(R)-yl (die, wenn die Gruppe R¹⁶ -SO₂-(CH₂)_m-R²¹ und m 1 ist, eine Camphersulfonylgruppe bildet), Adamantyl, Myrtanyl, Noradamantyl, Norbornyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, 6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]-heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl und Bicyclo[2.2.2]octyl.

[0015] Cycloalkenyl steht für einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im Ring.

[0016] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0017] Aryl steht für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen wie in R⁸ definiert sind.

[0018] Heteroaryl steht für gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppen, worin die Substituenten 1 bis 3

Gruppen wie in R⁸ definiert sind und die Heteroarylgruppe Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrolyl ist.

[0019] Mehrfach halogeniert steht für Substitution mit mindestens 2 Halogenatomen an der Gruppe, die durch den Begriff "mehrfach halogeniert" modifiziert ist.

[0020] Sulfonyl steht für eine Gruppe mit der Formel -SO₂-.

[0021] Sulfinyl steht für eine Gruppe mit der Formel -SO-.

[0022] Wenn eine Variable mehr als einmal in der Strukturformel erscheint, beispielsweise R⁷, wenn X -C(OR⁷)₂- ist, kann die Identität jeder mehr als ein Mal erscheinenden Variablen unabhängig aus der Definition jener Variablen ausgewählt sein.

[0023] Variablen R⁵ und R⁶ können unabhängig an substituierbare Kohlenstoffatome in dem Piperidinring gebunden sein, oder beide Variablen können an dasselbe Ringkohlenstoffatom gebunden sein. Wenn R² R¹⁸-substituiertes Cycloalkyl ist und R¹⁸ Alkyl ist, können zwei Substituenten oder eine =O Gruppe an jedes beliebige der Methylen-Ringglieder gebunden sein.

[0024] In der Definition von R²⁰ kann jeder beliebige der Substituenten mit einem Aryl- oder Heteroarylanteil durch 1 bis 3 R₃-Gruppen an substituierbaren Ringkohlenstoffatomen der Aryl- oder Heteroarylgruppen substituiert sein.

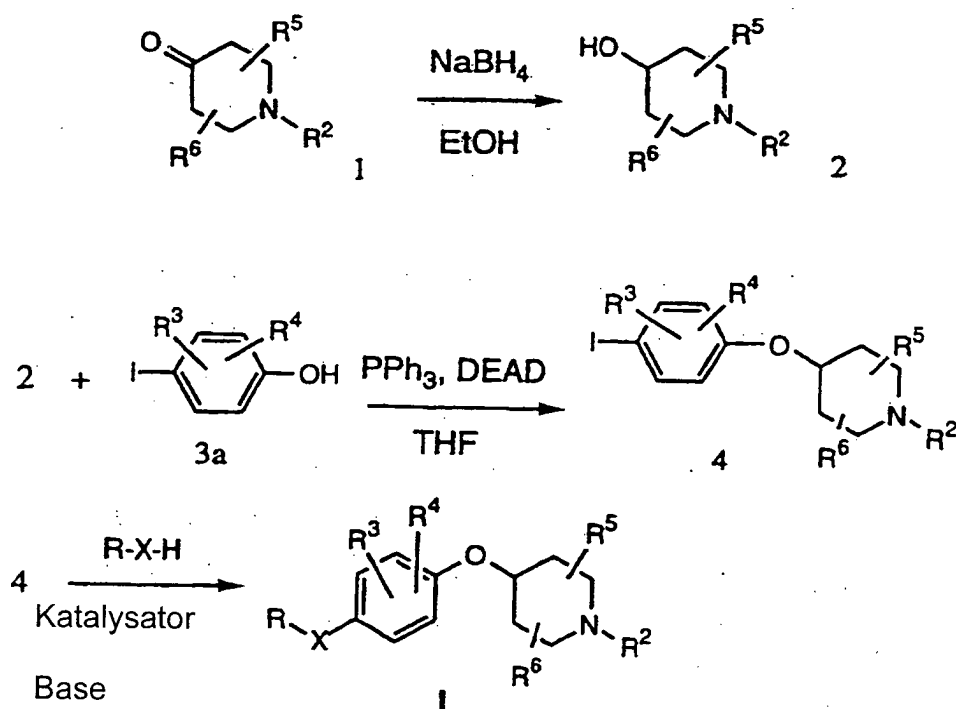
[0025] Erfindungsgemäße Verbindungen können in mindestens zwei Stereokonfigurationen an dem Kohlenstoff vorliegen, an den R⁵ und/oder R⁶ gebunden sind, außer wenn R⁵ und R⁶ an das selbe Kohlenstoffatom gebunden sind und identisch sind. Es liegen weitere Stereoisomeren vor, wenn X SO oder C(OR⁷)₂ ist (wenn beide R⁷-Gruppen ungleich sind). In Formel I sind auch zahlreiche andere Stereoisomeren möglich. Alle möglichen Stereoisomere der Formel I liegen im Bereich der Erfindung.

[0026] Die Verbindung der Formel I kann in unsolvatisierten sowie solvatisierten Formen einschließlich hydratisierten Formen vorliegen. Im Allgemeinen sind die solvatisierten Formen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, wie Wasser, Ethanol und dergleichen, für erfindungsgemäße Zwecke den unsolvatisierten Formen äquivalent.

[0027] Eine erfindungsgemäße 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-, Citronen-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure 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 konventioneller Weise ein Salz zu produzieren. Die freien Basenformen können durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung regeneriert werden, wie mit verdünntem wässrigem Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich in bestimmten physikalischen Eigenschaften etwas von ihren jeweiligen Salzformen, wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, die Salze sind ansonsten für erfindungsgemäße Zwecke jedoch zu ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

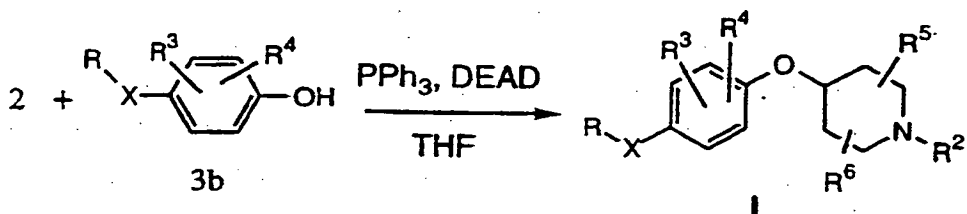
[0028] Verbindungen der Formel I werden nach Verfahren hergestellt, die Fachleuten bekannt sind, wie durch die folgenden Reaktionsverfahren beispielhaft dargestellt wird:

VERFAHREN A



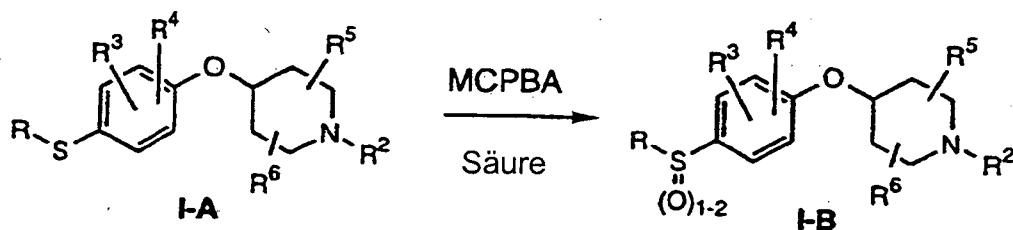
[0029] Ein substituiertes 4-Piperidinon 1 wird mit NaBH_4 reduziert, und das resultierende 4-Piperidinol 2 wird mit einem 4-Iodphenolderivat 3a in Gegenwart eines Aktivators wie Diethylazodicarboxylat (DEAD) und einem Phosphin wie Triphenylphosphin (PPh_3) umgesetzt, um einen Phenylether 4 zu ergeben. Der Phenylether wird mit einer Verbindung R-X-H , worin R und X wie oben definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators wie Kupferiodid umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben.

[0030] Alternativ kann das folgende Verfahren verwendet werden:



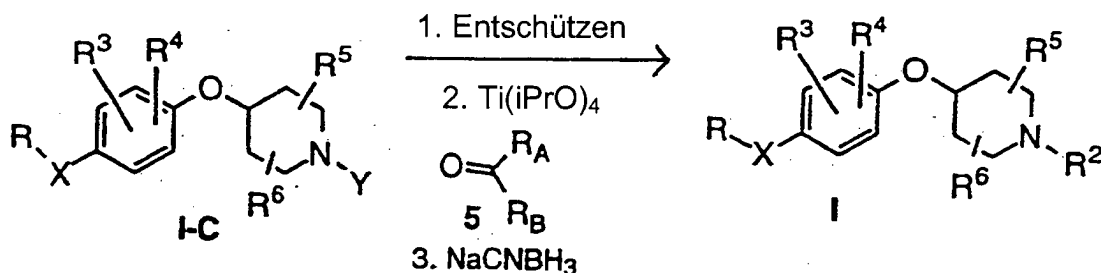
[0031] Eine Verbindung der Formel 2 wird mit einem Phenol 3b in Gegenwart eines Aktivators wie DEAD und einem Phosphin PPh_3 umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben. Dieser alternative Weg ist bevorzugt, wenn X nicht S, O oder N ist.

VERFAHREN B



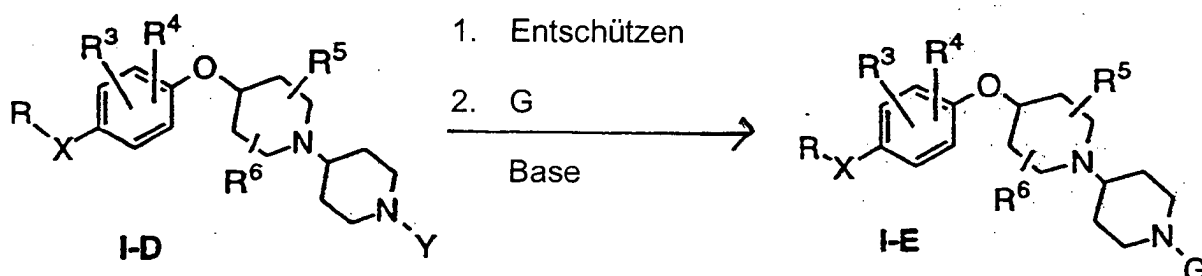
[0032] Verbindungen der Formel I-A, worin X S ist, können durch Behandlung mit einem Oxidationsmittel wie m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in Gegenwart einer organischen Säure wie Methansulfonsäure in Verbindungen der Formel I-B umgewandelt werden, worin X S(O)_{1-2} ist.

VERFAHREN C



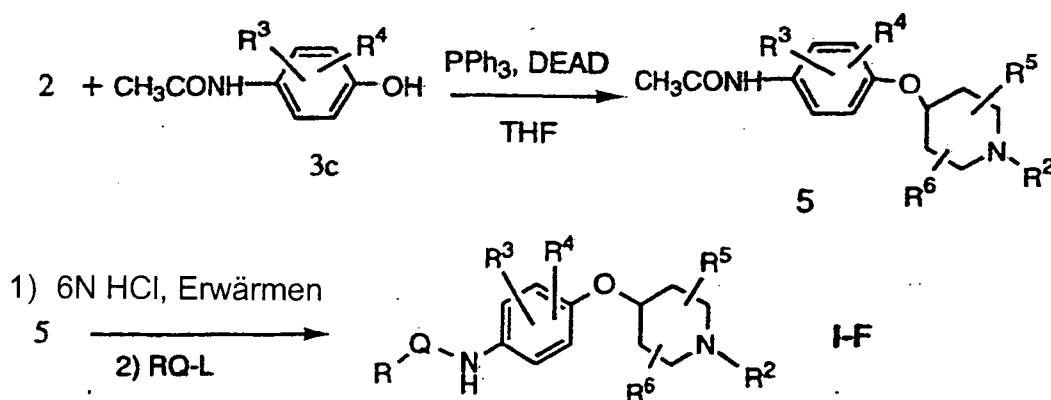
[0033] Verbindungen der Formel I-C (hergestellt nach Verfahren A und/oder B), worin Y eine geeignete Stickstoffschutzgruppe ist, können durch Entfernung der Schutzgruppe unter Standardbedingungen und anschließende Umsetzung des resultierenden Piperidins mit einem Keton 5, worin R_A und R_B zusammen mit dem gebundenen Kohlenstoff R^2 bilden, hergestellt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Lewisäure wie Titan-tetraisopropoxid hergestellt. Das resultierende Iminiumion wird mit einem Reduktionsmittel wie NaCNBH_3 behandelt, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben.

VERFAHREN D



[0034] Verbindungen der Formel I-D, worin Y eine Schutzgruppe ist, werden nach den Verfahren A, B und/oder C hergestellt. Verbindungen der Formel I-D werden durch Entschützen unter Standardbedingungen und anschließende Behandlung mit einem Reagenz G in Verbindungen der Formel I-E umgewandelt, wobei G R^{16a}L ist, worin R^{16a} wie oben für R^{16} definiert ist, außer dass es nicht H ist, und L eine Abgangsgruppe wie Cl oder Br ist; oder G R^{15a}NCO ist, worin R^{15a} wie oben für R^{15} definiert ist, außer dass es nicht H ist.

VERFAHREN E



[0035] Verbindungen der Formel I-F, worin Q -CO- oder -SO₂- ist, werden hergestellt, indem zuerst unter Verwendung der in Stufen 1 und 2 von Verfahren A beschriebenen Verfahrensschritte eine Verbindung der Formel 5 hergestellt wird. Die Verbindung der Formel 5 wird dann mit einer starken Säure wie 6 N HCl zu einem Anilin hydrolysiert. Das Anilinderivat wird mit einem aktivierten Reagenz $(\text{RCO})_2\text{O}$ oder RQ-L acyliert oder sulfoniert, wobei R wie zuvor definiert ist, Q wie oben definiert ist und L eine Abgangsgruppe wie Halogen oder Imidazolyl ist. Beispiele für aktivierte Reagenzien schließen RCO-Halogen, RCOOCOCH_3 , ROCO-Halogen und RSO_2 -Halogen ein.

[0036] Wie in den obigen Verfahren angegeben, ist es mitunter erwünscht und/oder erforderlich, bestimmte Gruppen während der Umsetzungen zu schützen. Es lassen sich konventionelle Schutzgruppen verwenden, die Fachleuten vertraut sind.

[0037] An die obigen Reaktionen können sich, falls erforderlich oder gewünscht, eine oder mehrere der folgenden Stufen anschließen: (a) Entfernen jeglicher Schutzgruppen aus der so produzierten Verbindung; (b) Umwandeln der so produzierten Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz, einen pharmazeutisch annehmbaren Ester und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Solvat; (c) Umwandeln einer so produzierten Verbindung gemäß Formel I in eine andere Verbindung gemäß Formel I und (d) Isolieren einer Verbindung der Formel I einschließlich des Trennens der Stereoisomere der Formel I.

[0038] Fachleute sind basierend auf der vorhergehenden Reaktionssequenz in der Lage, die erforderlichen Ausgangsmaterialien zur Herstellung einer beliebigen Verbindung gemäß Formel I auszuwählen.

[0039] Die Verbindungen der Formel I zeigen selektive m₂- und/oder m₄-Muskarinantagonistaktivität, die mit pharmazeutischer Aktivität zur Behandlung kognitiver Störungen wie Morbus Alzheimer und seniler Demenz korreliert worden sind.

[0040] Die Verbindungen der Formel I zeigen pharmakologische Aktivität in Testverfahren, die m₁-, m₂- und m₄-Muskarinantagonistaktivität anzeigen sollen. Die Verbindungen sind in pharmazeutisch-therapeutischen Dosen nicht giftig.

[0041] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den Verbindungen der Formel I, die die ACh-Freisetzung erhöhen können, und ACh-ase-Inhibitoren werden pharmazeutisch annehmbare inerte Träger mit den aktiven Verbindungen gemischt. Die pharmazeutisch annehmbaren Träger können fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Medizinalkapseln und Zäpfchen ein. Ein fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Schmiermittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder Tabletensprengmittel wirken können, er kann auch ein Verkapselungsmaterial sein.

[0042] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion genannt werden.

[0043] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssige Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Diese speziellen Zubereitungen in fester Form werden zweckmäßig in Einzeldosisform bereitgestellt und werden als solche zur Bereitstellung einer einzigen flüssigen Dosiereinheit verwendet.

[0044] Die Erfindung bezieht auch alternative Abgabesysteme ein, einschließlich transdermaler Abgabe, aber nicht notwendigerweise darauf begrenzt. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen und/oder Emulsionen annehmen, und können einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp zugefügt werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0045] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In dieser Form ist die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponenten enthalten. Die Einzeldosisform kann eine verpackte Zubereitung sein, wobei die Packung diskrete Mengen der Zubereitung wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Fläschchen oder Ampullen enthält. Die Einzeldosisform kann auch eine Kapsel, Medizinalkapsel oder Tablette selbst sein, oder kann die geeignete Anzahl von beliebigen hiervon in einer verpackten Form sein.

[0046] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzeldosiszubereitung kann gemäß der speziellen Anwendung und der Potenz des aktiven Bestandteils und der vorgesehenen Behandlung von 1 mg bis 100 mg variiert oder eingestellt werden. Dies entspricht einer Dosis von etwa 0,001 bis etwa 20 mg/kg, die über 1 bis 3 Verabreichungen pro Tag unterteilt werden kann. Die Zusammensetzung kann gewünschtenfalls auch andere therapeutische Mittel enthalten.

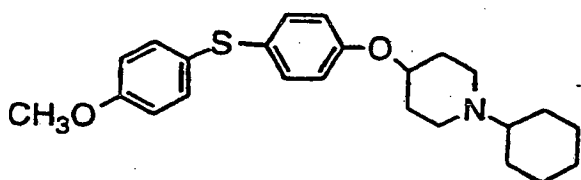
[0047] Die Dosen können gemäß dem Bedarf des Patienten, dem Schweregrad des behandelten Zustands und der speziellen verwendeten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der richtigen Dosis für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Fachwissens auf dem medizinischen Sektor. Der Bequemlichkeit halber

kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und auf Wunsch portionsweise über den Tag oder mittels kontinuierlicher Abgabe verabreicht werden.

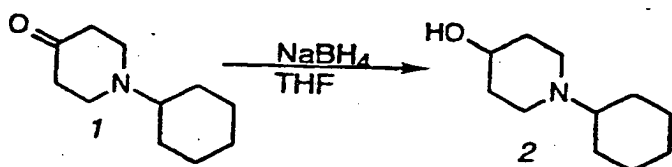
[0048] Wenn eine Verbindung der Formel I, die die ACh-Freisetzung erhöhen kann, in Kombination mit einem ACh'ase-Inhibitor zur Behandlung kognitiver Störungen verwendet wird, können diese beiden aktiven Komponenten simultan oder sequentiell co-verabreicht werden, oder es kann eine einzige pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden, die eine Verbindung der Formel I, die die ACh-Freisetzung erhöhen kann, und einen ACh'ase-Inhibitor in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Die Komponenten der Kombination können individuell oder zusammen in jeder konventionellen oralen oder parenteralen Dosierform verabreicht werden, wie Kapsel, Tablette, Pulver, Medizinalkapsel, Suspension, Lösung, Zäpfchen, Nasenspray usw. Die Dosierung des ACh'ase-Inhibitors kann im Bereich von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht liegen.

[0049] Die hier offenbarte Erfindung wird durch die folgenden Zubereitungen und Beispiele veranschaulicht, die nicht als den Umfang der Offenbarung einschränkend angesehen werden sollen. Es ist zu erkennen, dass Verbindungen 1A, 1B, 1C*, 4AF, 4BA, 4BC, 4BE, 4BF, 4BG, 4BJ, 4BK und 4T nur zur Veranschaulichung von Verfahren gegeben werden, die zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden können.

BEISPIEL 1

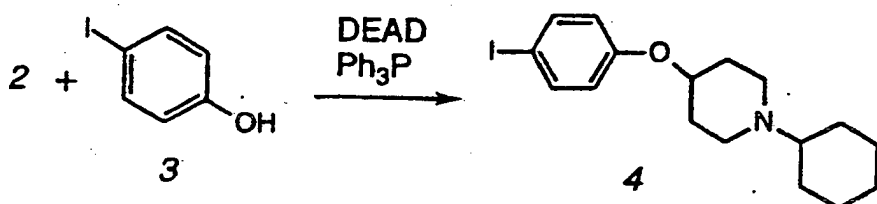


Stufe 1



[0050] NaBH_4 (1,2 g) wurde portionsweise zu einer eiskalten Lösung von N-Cyclohexylpiperidin-4-on (1) (10,5 g) in Ethanol (EtOH) (200 ml) gegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat (EtOAc) (jeweils 125 ml) partitioniert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und eingedampft, um 9,0 g des Rohprodukts 2 zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

Stufe 2

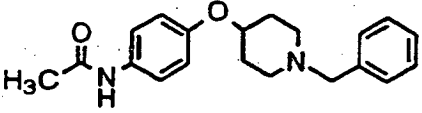
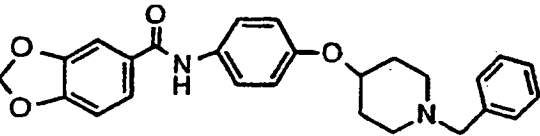
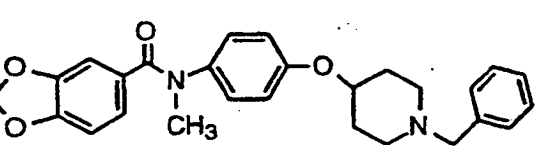
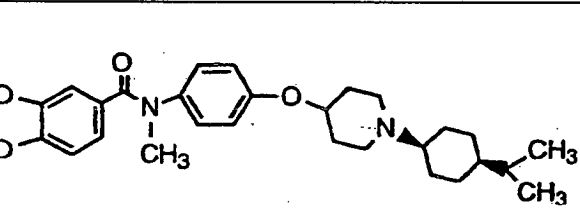


[0051] Zu einer Lösung von 2 in THF (150 ml) wurde 4-Iodphenol (3) (11,08 g) und anschließend PPh_3 (13,1 g) gegeben. Die Mischung wurde in einem Eisbad gekühlt und langsam unter Rühren eine Lösung von Diethylazodicarboxylat (8,75 g) in THF (10 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde über Nacht gerührt, wobei sie auf Raumtemperatur kommen gelassen wurde. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in EtOAc (250 ml) aufgenommen. Das EtOAc wurde mit 1 N HCl (150 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 450 g Silikagel von Flash-Qualität chromatographiert, wobei mit EtOAc und anschließend CH_2Cl_2 : EtOH : wässrigem NH_3 (100 : 3 : 1) eluiert wurde, um 1,5 g des Produkts 4 zu ergeben.

Stufe 3

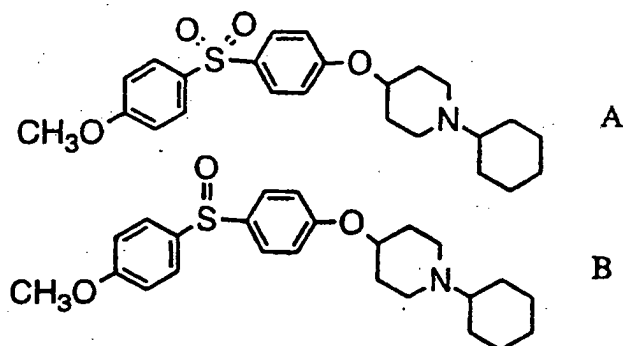
[0052] Eine Lösung von 4 (0,58 g), 4-Methoxybenzothiol (0,42 g), CuI (47,6 mg) und K_2CO_3 (1,0 g) in DMPU (9 ml) wurde unter N_2 in einem Ölbad 4,5 Stunden auf 140–145°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde die Mischung in Eiswasser (700 ml) gegeben und filtriert. Der feuchte Feststoff wurde in EtOAc (70 ml) gelöst, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das resultierende Material wurde über 25 g Silikagel von Flash-Qualität gereinigt, wobei mit EtOAc eluiert wurde, um 0,45 g öliges Produkt zu ergeben. Es wurde in sein Hydrochlorid überführt, um einen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt = 223–224°C.

[0053] In ähnlicher Weise wurden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die folgenden Verbindungen hergestellt:

1A		Schmelzpunkt = 138-139°C.
1B		HRMS berechnet: 431,1971 gefunden: 431,1965
1C*		HRMS berechnet: 445,2127 gefunden: 445,2129
1D**		HRMS berechnet: 479,2910 gefunden: 479,2904

*1C wurde hergestellt, indem NaH (0,005 g) bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 1B (0,05 g) gegeben wurde und 20 Minuten gerührt wurde. CH_3I (0,017 g) wurde zugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Phase wurde abgetrennt und konzentriert, und das Rohmaterial wurde mit präparativer DC an Silikagel gereinigt, wobei mit Aceton/ CH_2Cl_2 (1/4) eluiert wurde, um 1C (0,027 g) zu erhalten.

**1D wurde aus 1C durch Debenzylierung und anschließende reduktive Aminierung mit dem Cyclohexanonderivat hergestellt.



BEISPIEL 2

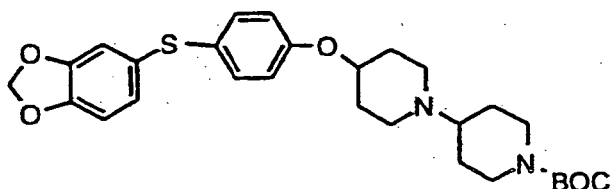
[0054] Das Produkt von Beispiel 1 (200 mg) wurde in Essigsäure (6 ml) mit $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ (155 mg) behandelt und die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit K_2CO_3 alkalisch gemacht. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (2 × 30 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft, um 200 mg eines öligen Rückstands

zu ergeben, der vorwiegend Sulfoxon A mit einer geringeren Menge Sulfoxid B war. (Die Verwendung von 82 mg $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ führte zu einem Überwiegen des Sulfoxids B.) Das Sulfoxid und Sulfoxon wurden durch Chromatographie über Silikagel von Flash-Qualität getrennt, wobei mit CH_2Cl_2 : EtOH : wässrigem NH_3 (100 : 3 : 1) eluiert wurde, um

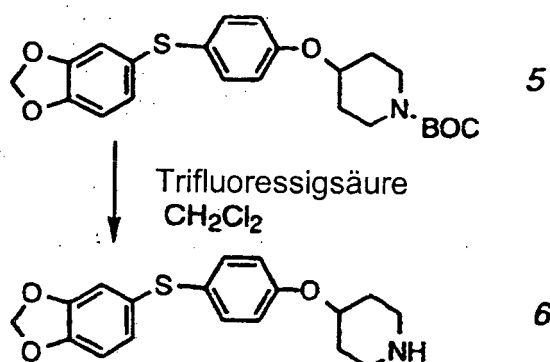
A: Schmelzpunkt = 250–252°C (HCl-Salz); und

B: gummiartigen Feststoff zu ergeben.

BEISPIEL 3



Stufe 1



[0055] Eine Lösung von Verbindung 5, die nach Verfahren A hergestellt war, in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (3 ml) behandelt und die resultierende Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem zur Trockne eingedampft worden war, wurde der Rückstand zu 1 N NaOH gegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nachdem über Na_2SO_4 getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel eingedampft, um 1,0 g Verbindung 6 zu ergeben.

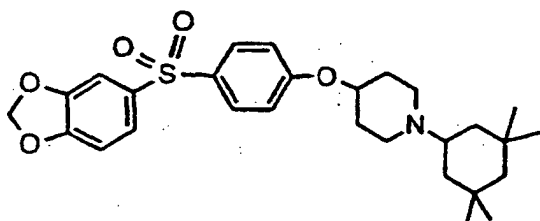
Stufe 2

[0056] Zu einer Mischung des Produkts von Stufe 1 und N-BOC-4-Piperidinon in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde Titan-tetraisopropoxid (3,4 ml) gegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurde NaCNBH_3 (0,74 g) in CH_3OH (4 ml) gegeben und die Reaktion 5 Stunden unter N_2 gerührt. Die Reaktion wurde gequench, indem eine Mischung von 1 N NaOH (50 ml) und EtOAc (100 ml) zugegeben und eine Stunde gerührt wurde. Die Reaktion wurde filtriert und das Filtrat mit EtOAc extrahiert. Nachdem über NaHCO_3 getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt, um 1,32 g der Titelverbindung zu ergeben.

HRMS: berechnet: 500,2471; gefunden: 500,2465.

[0057] In ähnlicher Weise wurde unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die folgende Verbindung hergestellt:

3A

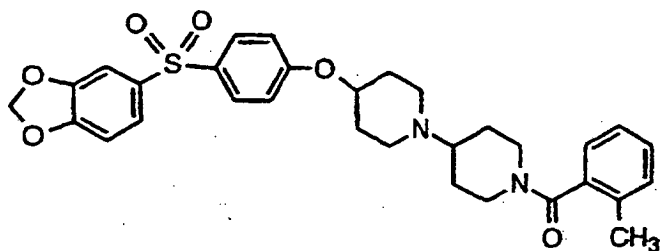


HRMS:

berechnet: 500,2471

gefunden: 500,2465

BEISPIEL 4



Stufe 1

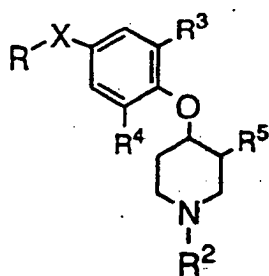
[0058] Das Produkt von Beispiel 3 (0,55 g) wurde in CH_2Cl_2 (8 ml) gelöst und $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,2 ml) zugegeben. Nachdem 20 Minuten gerührt worden war, wurde MCPBA (0,93 g 50–60%) zugegeben und die Reaktion 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 1 N NaOH (50 ml) gegeben, 30 Minuten gerührt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über NaHCO_3 getrocknet und eingedampft, um 0,45 g des gewünschten 1,3-Bipiperidinderivats zu ergeben.

Stufe 2

[0059] Zu dem Produkt der Stufe 1 (65 mg) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Triethylamin (Et_3N) (0,5 ml) gegeben, gefolgt von o-Toluoylchlorid (35 mg). Die Reaktionsmischung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt, danach direkt auf eine präparative Silikagel-DC-Platte gegeben, wobei mit 5% CH_3OH in CH_2Cl_2 eluiert wurde, um 60 mg der Titelverbindung zu ergeben.

HRMS: berechnet: 563,2216; gefunden: 563,2211.

[0060] In ähnlicher Weise wurden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien Verbindungen mit der folgenden Strukturformel hergestellt, wobei die Variablen wie in der Tabelle definiert sind:



Bsp.	R	X	R ²	R ³ , R ⁴	R ⁵	HRMS
4A		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 537,2093 gefunden: 537,2091
4B		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 537,2093 gefunden: 537,2097
4C		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 503,2216 gefunden: 503,2214
4D		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 516,2168 gefunden: 516,2171
4E		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 545,2321 gefunden: 545,2325
4F		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 565,2008 gefunden: 565,2007
4G		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 551,1886 gefunden: 551,1886
4H		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 531,2165 gefunden: 531,2172
4I		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet: 579,2165 gefunden: 579,2157

4J		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 517,2008 gefunden: 517,2004
4K		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 579,2165 gefunden: 579,2160
4L		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 537,1729 gefunden: 537,1730
4M		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 645,1940 gefunden: 645,1933
4N		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 551,1886 gefunden: 551,1885
4O		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 565,2042 gefunden: 565,2029
4P		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 529,2008 gefunden: 529,2007
4Q		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 543,2165 gefunden: 543,2165
4R		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 519,1624 gefunden: 519,1634
4S		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 516,2168 gefunden: 516,2171
4T		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 599,1886 gefunden: 599,1883
4U		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 552,1838 gefunden: 552,1831
4V		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 659,2561 gefunden: 659,2557

4W		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 659,2461 gefunden: 659,2444
4X		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 645,1940 gefunden: 645,1954
4Y		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 599,1886 gefunden: 599,1886
4Z		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 549,2059 gefunden: 549,2071
4AA		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 565,2042 gefunden: 565,2045
4AB		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 579,2165 gefunden: 579,2181
4AC		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 551,1886 gefunden: 551,1890
4AD		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 577,2372 gefunden: 577,2370
4AE		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 563,2216 gefunden: 563,2228
4AF		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 559,2478 gefunden: 559,2472
4AG (1)		-SO ₂ ⁻		H, H	-CH ₃	berechnet: 597,1826 gefunden: 597,1840 (Isomer E)
4AG (2)		-SO ₂ ⁻		H, H	-CH ₃	berechnet: 597,1826 gefunden: 597,1840 (Isomer A)

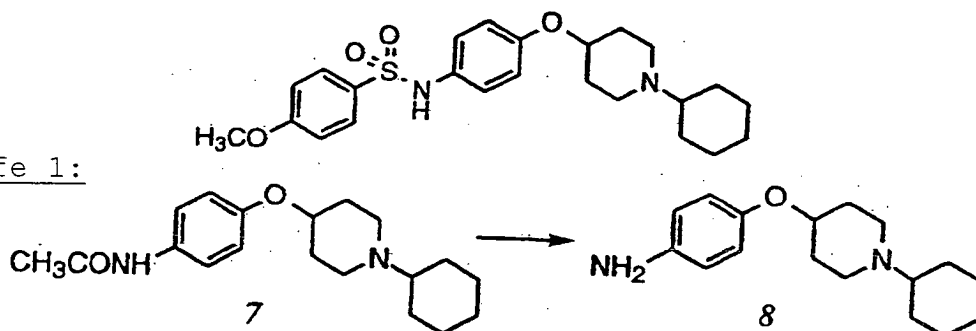
4AH		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 583,1670 gefunden: 583,1666
4AI		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 627,1164 gefunden: 627,1167
4AJ		-CH ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 513,2573 gefunden: 513,2760
4AK		-CH ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 533,2207 gefunden: 533,2217
4AL		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 583,1937 gefunden: 583,1939
4AM		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 569,1780 gefunden: 569,1773
4AN		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 597,1826 gefunden: 597,1846
4AO		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 578,2325 gefunden: 578,2313
4AP		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 598,1779 gefunden: 598,1770
4AR		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 577,2372 gefunden: 577,2358
4AS		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 591,2529 gefunden: 591,2523
4AT		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , -CH ₃	H	berechnet: 591,2529 gefunden: 591,2530

4AU		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 599,2216 gefunden: 599,2205
4AV		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet: 617,1933 gefunden: 617,1920
4AW		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet: 593,2321 gefunden: 593,2324
4AX		-CH ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1): 529,2702 gefunden: 529,2720
4AY		-SO ₂ ⁻		-CH ₃ , H	H	berechnet (M+1): 613,2372 gefunden: 613,2382
4AZ		-SO ₂ ⁻		H, H	H	(Schmelz- punkt.= 72-74°C)
4BA		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1): 600,2168 gefunden: 600,2162
4BB		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1): 635,1886 gefunden: 635,1889
4BC		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1): 676,1554 gefunden: 676,1569
4BD		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1): 614,2325 gefunden: 614,2340
4BE		-SO ₂ ⁻		H, H	H	berechnet (M+1) 600,2168 gefunden: 600,2162

4BF		-SO ₂ -		H, H	H	(LRMS (M-1): gefunden: 623)
4BG		-SO-		H, H	H	(LRMS) (M-3): gefunden: 605)
4BH		-SO ₂ -		-CH ₃ , H	H	berechnet (M+1): 631,1436 gefunden: 631,1439
4BI		-SO ₂ -		H, H	H	berechnet (M+1): 6 gefunden: 6
4BJ		-SO ₂ -		-CH ₃ , H	H	berechnet (M+1): 614,2325 gefunden: 614,2334
4BK		-SO ₂ -		-CH ₃ , H	H	berechnet (M+1): 614,2325 gefunden: 614,2328

BEISPIEL 5

Stufe 1:



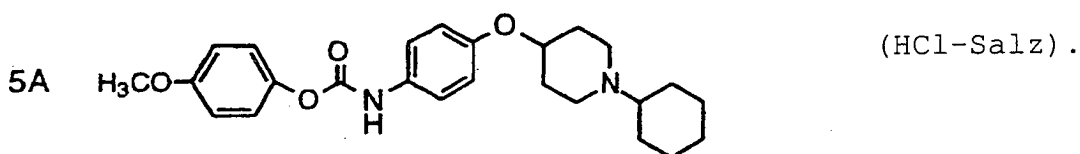
[0061] Verbindung 7 (0,57 g) (hergestellt nach Verfahren A) wurde in 6 N HCl gelöst und 5 Stunden auf 100°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf mäßige Temperatur gekühlt und mit Eis/Wasser verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde mit 3 N NaOH alkalisch gemacht und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und konzentriert, um 0,41 g Produkt 8 zu ergeben.

Stufe 2

[0062] 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid (75 mg) wurde bei 0°C zu einer Lösung von 100 mg des Produkts 8 in THF (3 ml) gegeben, das Et₃N (74 mg) enthielt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, während auf mäßige Temperatur kommen gelassen wurde. Die Reaktionsmischung wurde in halb gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde konzentriert und an Silikagel gereinigt, wobei mit Et₂O : Et₃N (96 : 4) eluiert wurde, um 50 mg der Titelverbindung zu ergeben. Schmelzpunkt = 112–118°C (HCl-Salz).

[0063] In ähnlicher Weise wurde unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die folgende Verbindung hergestellt:

Schmelzpunkt=166-171°C.



[0064] Es folgen Beschreibungen der pharmakologischen Testverfahren.

MUSKARINBINDUNGSAKTIVITÄT

[0065] Die interessierende Verbindung wird auf ihre Fähigkeit zur Inhibierung der Bindung an die geklonten humanen m1-, m2-, m3- und m4-Muskarinrezeptorsubtypen getestet. Die Quellen der Rezeptoren waren in diesen Studien Membranen aus stabil transfektizierten 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 20 Minuten bei 4°C mit 40 000 g zentrifugiert. Die resultierenden Überstände wurden verworfen und die Pellets in Puffer B in einer Endkonzentration von 20 mg Nassgewebe/ml erneut suspendiert. Diese Membranen wurden bei -80°C gelagert, bevor sie in den nachfolgend beschriebenen Bindungsassays verwendet wurden.

[0066] Das Binden an die geklonten Humanmuskarinrezeptoren wurde unter Verwendung von ³H-Chinuclidinylbenzilat (QNB) (Watson et al., 1986) durchgeführt. Kurz gesagt wurden Membranen (ungefähr 8, 20 und 14 µg Proteinassay für die m1-, m2-, m3- beziehungsweise m4-haltigen Membranen) mit ³H-QNB (Endkonzentration 100-200 pM) und zunehmenden Konzentrationen an unmarkiertem Arzneimittel in einem Endvolumen von 2 ml 90 Minuten bei 25°C inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1 µM Atropin untersucht. Die Inkubationen wurden durch Vakuumfiltration über GF/B-Glasfaserfilter mit einer Skatron-Filterapparatur beendet, und die Filter wurden mit kaltem 10 mM Na/K-Phosphatpuffer, pH 7,4, gewaschen. Den Filtern wurde Szintillationscocktail zugefügt, und die Fläschchen wurden über Nacht inkubiert. Der gebundene Radioligand wurde in einem Flüssigkeitsszintillationszähler (50% Wirkungsgrad) quantifiziert. Die resultierenden Daten wurden unter Verwendung des EBDA-Computerprogramms (McPherson, 1985) auf IC₅₀-Werte analysiert (d. h. die Konzentration an Verbindung, die erforderlich ist, um die Bindung um 50% zu inhibieren). Die Affinitätswerte (K_i) wurden danach unter Verwendung der folgenden Formel ermittelt (Cheng and Prusoff, 1973):

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

[0067] Somit zeigt ein niedriger Wert von K_i eine größere Bindungsaffinität.

[0068] Die folgenden Veröffentlichungen erläutern das Verfahren detaillierter.

[0069] Y.-C. Cheng und W. H. Prusoff, Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108, 1973.

[0070] G. A. McPherson, Kinetic, EBDA, Ligand, Lowry: A Collection of Radioligand Binding Analysis Programs. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1985.

[0071] M. J. Watson, W. R. Roeske und H. I. Yamamura, [³H] Pirenzepine and (-)[³H]-quinuclidinyl benzilate binding to rat cerebral cortical and cardiac muscarinic cholinergic sites. Characterization and regulation of antagonist binding to putative muscarinic subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237: 411-418, 1986.

[0072] Um den Selektivitätsgrad einer Verbindung zur Bindung an den m2-Rezeptor zu bestimmen, wurde der K_i-Wert für m1-Rezeptoren durch den k_i-Wert für m2-Rezeptoren geteilt. Ein höheres Verhältnis zeigt eine größere Selektivität zur Bindung an den m2-Muskarinrezeptor. Eine ähnliche Berechnung wird zur Bestimmung

der m4-Selektivität vorgenommen.

MIKRODIALYSEMETHODE

[0073] Das folgende Verfahren wurde verwendet, um zu zeigen, dass eine Verbindung als m2-Antagonist wirkt.

[0074] Chirurgie: Für diese Untersuchungen wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (250–350 g) mit Natriumpentobarbital (54 mg/kg, ip) betäubt und auf einer Kopf-Sterotaxieapparatur positioniert. Die Kopfhaut wurde freigelegt und bis zur Dura an einem Punkt 0,2 mm anterior und 3,0 mm lateral vom Bregma durchbohrt. An diesen Koordinaten wurde eine Führungskanüle am äußeren Rand der Dura durch die gebohrte Öffnung hindurch angeordnet, senkrecht auf eine Tiefe von 2,5 mm abgesenkt und mit Dentalzement an Knochenschrauben permanent befestigt. Nach dem chirurgischen Eingriff erhielten die Ratten Ampicillin (40 mg/kg) und wurden individuell in modifizierten Käfigen untergebracht. Es wurde ein Erholungszeitraum von ungefähr 3 bis 7 Tagen gewährt, bevor das Mikrodialyseverfahren durchgeführt wurde.

[0075] Mikrodialyse: Alle der zur Durchführung der in-vivo-Mikrodialyse verwendeten Geräte und Instrumente wurden von Bioanalytical Systems, Inc. (BAS) erhalten. Das Mikrodialyseverfahren beinhaltete das Einsetzen einer dünnen nadelartigen perfundierbaren Sonde (CMA/12,3 mm × 0,5 mm) durch die Führungskanüle hindurch auf eine Tiefe von 3 mm ins Striatum über das Ende der Führung hinaus. Die Sonde wurde vorher mit Schlauchmaterial zu einer Mikroinjektionspumpe verbunden (CMA/100): Die Ratten erhielten ein Halsband und wurden angebonden und nach dem Einsetzen der Sonde in eine große transparente Plexiglasschüssel mit Streu und Zugang zu Futter und Wasser gesetzt. Die Sonde wurde mit 2 µl/Min Ringer-Puffer (NaCl 147 mM; KCl 3,0 mM; CaCl₂ 1,2 mM; MgCl₂ 1,0 mM) perfundiert, der 5,5 mM Glucose, 0,2 mM L-Ascorbat und 1 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 Intervallen von 10 Minuten über einen Zeitraum von 3 Stunden mit einem gekühlten Auffangergerät (CMA/170 oder 200) erhalten. Es wurden vier bis fünf Basislinienfraktionen aufgefangen, danach wurde dem Tier das zu testende Arzneimittel oder die zu testende Kombination von Arzneimitteln verabreicht. Nach Beendigung des Auffangens wurde jede Ratte autopsiert, um die Genauigkeit der Sondenpositionierung zu bestimmen.

[0076] Acetylcholin-(ACh)-Analyse: Die Konzentration von ACh in aufgefangenen Mikrodialysatproben wurde mittels HPCL/elektrochemischem Nachweis ermittelt. Die Proben wurden mittels Autoinjektionsvorrichtung (Waters 712 Refrigerated Sample Processor) auf eine polymere analytische HPLC-Säule (BAS, MF-6150) gegeben und mit 50 mM Na₂HPO₄, pH 8,5, eluiert. Zur Verhinderung von Bakterienwachstum wurde der mobilen Phase Kathon CG Reagenz (0,005%) (BAS) zugefügt. Ausfluss aus der Analysensäule, der getrenntes ACh und Cholin enthielt, wurde dann sofort durch eine Reaktorkartusche mit immobilisiertem Enzym (BAS, MF-6151) gegeben, 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 unter Verwendung eines Waters 460 Detektors, der mit einer Platinelektrode ausgestattet war, bei einem Arbeitspotential von 500 Millivolt nachgewiesen wurde. Die Datenerfassung erfolgte mit einem Computer IBM Modell 70, der mit einer Microchannel-IEEE-Platine ausgestattet war. Integration und Quantifizierung der Peaks wurde mit "Maxima" Chromatographiesoftware (Waters Corporation) durchgeführt. Die Gesamtversuchsdauer pro Probe betrug 11 Minuten bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 1 ml/Minute. Die Retentionszeiten für Acetylcholin und Cholin betrugen 6,5 beziehungsweise 7,8 Minuten. Um mögliche Veränderungen der Detektorempfindlichkeit während der Chromatographie zu überwachen und zu korrigieren, wurden zu Beginn, in der Mitte und am Ende jeder Probenwarteschlange ACh-Standards zugegeben.

[0077] Die Erhöhungen der ACh-Konzentrationen waren in Übereinstimmung mit präsynaptischem m2-Rezeptorantagonismus.

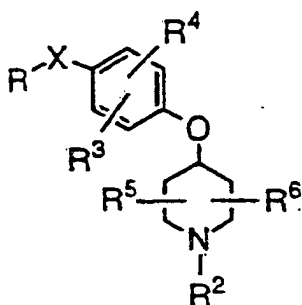
[0078] Im Allgemeinen wurden Verbindungen gemäß Formel I mit den folgenden Ergebnisbereichen getestet:
 K_f-Bindung an m1-Rezeptor, nM: 7,29 bis 999,20.
 K_f-Bindung an m2-Rezeptor, nM: 0,23 bis 167,90.
 K_f-Bindung an m3-Rezeptor, nM: 8 bis 607,50.
 K_f-Bindung an m4-Rezeptor, nM: 1,78 bis 353,66.

[0079] Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACh-ase-Inhibitor zeigen Wirkung auf die ACh-Freisetzung. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verabreichung einer Verbindung der For-

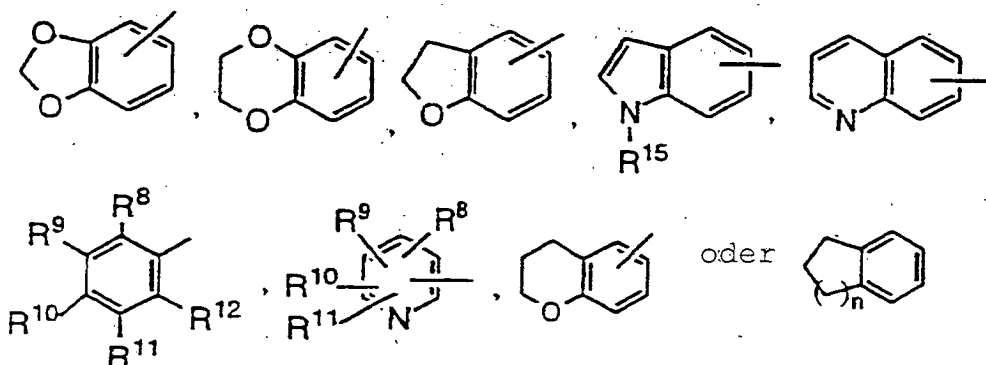
mel I in Kombination mit beliebigem anderen ACh'ase-Inhibitor einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf E-2020 (erhältlich von Eisai Pharmaceutical) und Heptylphysostigmin.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Strukturformel



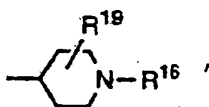
oder ein Isomer, pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Sivat davon, wobei X eine Bindung, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁- bis C₆-Alkyl)-, -C(C₁- bis C₆-Alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -O-C(O)NR¹⁷-, -NR¹⁷C(O)-O-, -SO₂NR¹⁷- oder -NR¹⁷SO₂- ist, R C₃- bis C₆-Cycloalkyl,



ist,

n 1, 2 oder 3 ist,

R² C₂- bis C₇-Alkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl, C₃- bis C₇-Cycloalkyl ist, das durch 1 bis 4 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R¹⁸, C₃- bis C₆-Cycloalkyl, t-Butoxycarbonyl oder



R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, -CF₃, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy und -OH,

R⁵ und R⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkyl, -CF₃, C₁- bis C₆-Alkoxy, -OH, C₁- bis C₆-Alkylcarbonyl, C₁- bis C₆-Alkoxy carbonyl, R¹³CONH-, (R¹³)₂NCO-, R¹³OCONH-, R¹³NHCONH- und NH₂CONR¹³-,

R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁- bis C₆-Alkyl, oder die beiden R⁷-Gruppen kombiniert werden können, um -(C(R¹⁴))₂- zu bilden, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist,

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, Benzoyloxy, Benzoyloxy, das substituiert ist durch -NO₂ oder -N(R¹⁴)₂, halogeniertes C₁- bis C₆-Alkyl, mehrfach halogeniertes C₁- bis C₆-Alkyl, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -N(R¹⁴)₂, -CHO, mehrfach halogeniertes C₁- bis C₆-Alkoxy, Acyloxy, (C₁- bis C₄-Alkyl)₃Si-, (C₁- bis C₆-Alkyl)SO₀₋₂, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, (C₁- bis C₆-Alkoxy)CO-, -OCON(R¹⁴)₂-, -NHCOO-(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO-(C₁- bis C₆-Alkyl), Phenyl, Hydroxy(C₁- bis C₆-Alkyl) oder Morpholino,

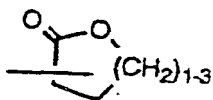
R¹³ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₃- bis C₆-Cycloalkyl, -(C₁- bis C₆-Alkyl)COOR¹⁵, Aryl, Heteroaryl, -(C₁- bis C₆-Alkyl)aryl, -(C₁- bis C₆-Alkyl)heteroaryl und Adamantyl,

R¹⁴ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl,

R¹⁵ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C₁- bis C₂₀-Alkyl, C₃- bis C₆-Cycloalkyl, Aryl

substituiert durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 und Heteroaryl substituiert durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 ,

R^{16} H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, $-COR^{20}$, C_1 - bis C_6 -Alkoxy-carbonyl, $-CON(R^{14})_2$, $-CONH(R^3\text{-Aryl})$, $-SO_{1-2}R^{15}$, $-SO_{1-2}-(CH_2)_m-R^{21}$, $-SON(R^{14})_2$, $-COSR^{14}$ oder



ist,

R^{17} H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R^{17} H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R^{18} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, $-CF_3$, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $-OH$, $=O$, $-CON(R^{14})_2$ und $-N(R^{14})COR^{15}$,

R^{19} H, $-OH$, C_1 - bis C_{20} -Alkyl, C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Aryl ist, das durch 1 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 oder Heteroaryl, das substituiert ist durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 ,

R^{20} H, C_1 - bis C_{20} -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy(C_1 - bis C_6 -Alkyl), C_3 - bis C_6 -Cycloalkyl, Aryl, Aryl(C_1 - bis C_6 -Alkyl)-, Aryloxy, Aryloxy(C_1 - bis C_6 -Alkyl)-, Tetrahydrofuranlyl oder Heteroaryl ist, wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert ist durch 1 bis 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus R^3 ,

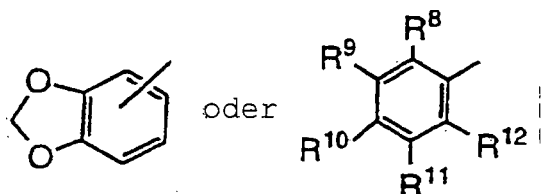
m 0 bis 3 ist und

R^{21} C_7 - bis C_{10} -verbrücktes Cycloalkyl oder C_7 - bis C_{10} -verbrücktes Cycloalkyl ist, wobei der Cycloalkylteil substituiert ist durch einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - bis C_6 -Alkyl oder $=O$,

wobei, wenn nicht anders angegeben, "Aryl" gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Naphthyl darstellt, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, wie sie unter R^8 definiert sind, und "Heteroaryl" gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppen darstellt, wobei die Substituenten 1 bis 3 Gruppen sind, wie sie unter R^8 definiert sind und die Heteroarylgruppe Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrolyl ist.

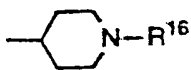
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X -S-, -SO-, $-SO_2$ - oder $-CH_2$ - ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R



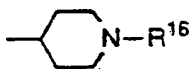
ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei R^2 Cyclohexyl oder



ist, wobei R^{16} $-C(O)R^{20}$, C_1 - bis C_6 -Alkoxy-carbonyl oder $-SO_2R^{15}$ ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, wobei R^2

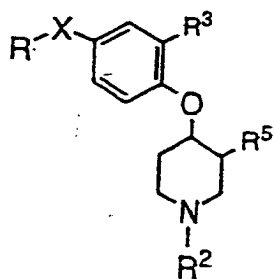


ist, R^{16} $-C(O)R^{20}$ ist, und R^{20} R^3 -substituiertes Phenyl ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig Wasserstoff oder Methyl sind.

7. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Verbindungen, die durch die

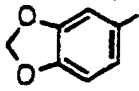
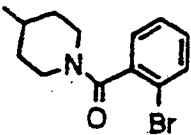
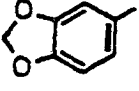
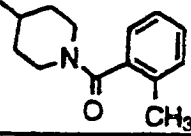
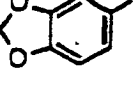
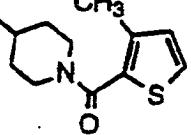
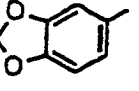
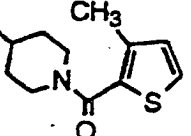
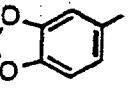
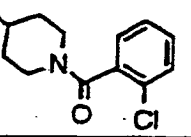
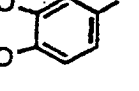
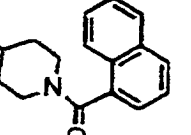
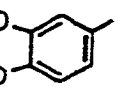
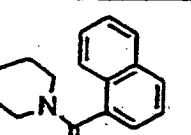
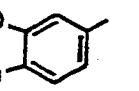
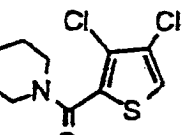
Formel



dargestellt werden, wobei R, X, R², R³ und R⁵ wie in der folgenden Tabelle definiert sind

R	X	R ²	R ³	R ⁵
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		H	H

	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		H	-CH ₃
	-SO ₂ -		H	-CH ₃
	-SO ₂ -		H	H

	-SO ₂ -		H	H
	-CH ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		H	H
	-SO ₂ -		-CH ₃	H
	-SO ₂ -		H	H

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 allein oder in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 allein oder in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer kognitiven oder neurodegenerativen Krankheit.

10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, bei dem man eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 allein oder in Kombination mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger mischt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen