



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 715 T2** 2008.10.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 455 777 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 715.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/05819**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 788 198.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/055478**
(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.2002**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.07.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.09.2004**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.11.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.10.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/33** (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)
C07D 223/04 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 311/70 (2006.01)
C07D 285/14 (2006.01)
C07D 271/12 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0130696 **21.12.2001** **GB**

(73) Patentinhaber:
**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:
**COULTON, Steven, Harlow, Essex CM19 5 AW, GB;
HADLEY, Michael Stewart, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; HERDON, Hugh Jonathan, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB; JIN, Jian, King of Prussia,
PA 19406, US; JOINER, Graham J., Harlow, Essex
CM19 5AW, GB; PORTER, Roderick Alan, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB; RAHMAN, Shahzad
Sharooq, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **GLYT1 TRANSPORTER INHIBITOREN UND DEREN ANWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON NEUROLOGISCHEN UND NEUROPSYCHIATRISCHEN KRANKHEITEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Glycintransporter-inhibierende Verbindungen, deren Verwendung bei der Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von neurologischen und neuropsychiatrischen Störungen, insbesondere Psychosen, Demenz oder Aufmerksamkeitsdefizitstörungen. Die Erfindung umfasst ferner Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und pharmazeutische Formulierungen davon.

[0002] Die synaptische Transmission ist eine komplexe Form der intrazellulären Kommunikation, die mit einer beträchtlichen Anordnung spezialisierter Strukturen sowohl in der prä- als auch postsynaptischen Endigung und in den umgebenden Gliazellen (Kanner und Schuldiner, CRC Critical Reviews in Biochemistry, 22, 1987: 1032) verbunden ist. Transporter sequestrieren Neurotransmitter von der Synapse, wobei dadurch die Konzentration von Neurotransmitter in der Synapse ebenso wie dessen Verweilzeit darin reguliert wird, was zusammen das Ausmaß der synaptischen Transmission beeinflusst. Ferner halten Transporter durch das Verhindern des Ausbreitens von Transmitter auf benachbarte Synapsen die Genauigkeit der synaptischen Transmission aufrecht. Zuletzt wird es Transporter durch das Sequestrieren von freigesetztem Transmitter in der präsynaptischen Endigung ermöglicht, Transmitter wieder zu verwenden.

[0003] Der Neurotransmittertransport ist abhängig von extrazellulärem Natrium und dem Spannungsunterschied quer durch die Membran; unter Bedingungen intensiver neuronaler Entladung, wie zum Beispiel während eines plötzlichen Anfalls, können Transporter entgegengesetzt wirken, wobei Neurotransmitter in einer Calcium unabhängigen, nicht exocytotischen Weise freigesetzt werden (Atwell et al., Neuron, 11, 1993: 401–407). Daher stellt die pharmakologische Modulation von Neurotransmittertransportern ein Mittel zur Modifikation synaptischer Aktivität bereit, wurde eine nützliche Therapie zur Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Beeinträchtigungen bereitstellt.

[0004] Die Aminosäure Glycin ist ein Hauptneurotransmitter im Zentralnervensystem von Säugetieren, die sowohl an den inhibitorischen als auch den excitatorischen Synapsen wirkt. Mit Nervensystem ist sowohl die zentralen als auch die peripheren Anteile des Nervensystems gemeint. Diese verschiedenen Funktionen von Glycin werden durch zwei unterschiedliche Rezeptorarten, wobei jede mit einer anderen Klasse von Glycintransportern assoziiert ist, vermittelt. Die inhibitorischen Wirkungen von Glycin werden durch Glycinrezeptoren vermittelt, die für das krampfauslösende Alkaloid Strychnin empfindlich sind, und daher werden sie "Strychnin-empfindlich" genannt. Derartige Rezeptoren enthalten einen intrinsischen Chloridkanal, der nach dem Binden von Glycin an den Rezeptor geöffnet wird; durch das Erhöhen der Chloridleitfähigkeit wird der Schwellenwert für das Entladen eines Aktionspotentials erhöht. Strychnin-empfindliche Glycin-Rezeptoren werden hauptsächlich in Rückenmark und Hirnstamm gefunden, und Arzneimittel, welche die Aktivierung derartiger Rezeptoren fördern, werden daher die inhibitorische Neurotransmission in diesen Bereichen erhöhen.

[0005] Glycin wirkt ebenfalls bei der excitatorischen Transmission durch das Modellieren der Wirkungen von Glutamat, dem excitatorischen Hauptneurotransmitter im Zentralnervensystem. Siehe Johnson und Ascher, Nature, 325, 1987: 529–531; Fletcher et al., Glycin Transmission, Otterson und Storm-Mathisen, Hrsg., 1990: 193–219. Insbesondere ist Glycin ein obligatorischer Co-Agonist bei der Glutamatrezeptorklasse, die als N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor bezeichnet wird. Die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren erhöht die Natrium- und Calcium-Leitfähigkeit, was das Neuron depolarisiert, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass sich ein Aktionspotential entlädt. NMDA-Rezeptoren sind im ganzen Gehirn weit verbreitet, mit besonders hoher Dichte in der Großhirnrinde und der Hippocampusformation.

[0006] Molekulare Klonierung hat die Existenz von zwei Glycintransporterklassen in Säugetiergehirnen aufgedeckt, die als GlyT1 und GlyT2 bezeichnet werden. GlyT1 wird vorwiegend im Vorderhirn gefunden und seine Verteilung entspricht der von glutaminergen Übertragungswegen und NMDA-Rezeptoren (Smith, et al., Neuron, 8, 1992: 927–935). Ferner hat die molekulare Klonierung die Existenz von drei Varianten von GlyT1 aufgedeckt, die als GlyT-1a, GlyT-1b und GlyT-1c bezeichnet werden (Kim et al., Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608–617), wobei jede eine einzigartige Verteilung im Gehirn und in den peripheren Geweben zeigt. Die Varianten entstehen durch differentielles Spleißen und differentielle Exon-Verwendung und unterscheiden sich in ihren N-terminalen Regionen. Im Gegensatz dazu wird GlyT2 vorwiegend im Hirnstamm und Rückenmark gefunden und seine Verteilung entspricht genau der von Strychnin-empfindlichen Glycinrezeptoren (Liu et al., J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802–22808; Jursky und Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995: 1026–1033). Ein anderes Unterscheidungsmerkmal des durch GlyT2 vermittelten Glycintransports ist, dass er nicht durch Sarcosin inhibiert wird, wie es für den durch GlyT1 vermittelten Glycintransport der Fall ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der Vorstellung überein, dass GlyT1 und GlyT2 die Aktivität der NMDA-Rezeptoren bzw. Strychnin-empfindlichen Glycinrezeptoren durch das Regulieren der synaptischen Mengen von Glycin se-

lektiv beeinflussen.

[0007] NMDA-Rezeptoren sind entscheidend mit dem Gedächtnis und dem Lernen verbunden (Rison und Staunton, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19, 533–552 (1995); Danysz et al., *Behavioral Pharmacol.*, 6 455–474 (1995)); und außerdem scheint eine verminderte Arbeitsweise von durch NMDA vermittelter Neurotransmission den Symptomen von Schizophrenie zu Grunde zu liegen oder dazu beizutragen (Olney und Farber, *Archives General Psychiatry*, 52, 998–1007 (1996). Daher können Mittel, die GlyT1 inhibieren und dadurch die Glycinaktivierung von NMDA-Rezeptoren erhöhen, als neue Antipsychotika und Mittel gegen Demenz verwendet werden und um andere Krankheiten zu behandeln, bei denen kognitive Vorgänge beeinträchtigt sind, wie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und hirnorganische Psychosyndrome. Umgekehrt ist die Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren mit einer Anzahl von Krankheitszuständen in Verbindung gebracht worden, insbesondere dem mit einem Schlaganfall assoziierten neuronalen Tod und unter Umständen mit neurodegenerativen Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, Multi-Infarkt-Demenz, Demenz bei AIDS, Huntington-Krankheit, Parkinson-Krankheit, amyotropher Lateralsklerose oder anderen Zuständen, bei denen neuronaler Zelltod vorkommt, wie Schlaganfall oder Schädeltrauma. Coyle & Puttfarcken, *Science*, 262, 689–695 (1993); Lipton und Rosenberg, *New Engl. J. of Medicine*, 330, 613–622 (1993); Choi, *Neuron*, 1, 623–634 (1988). Daher werden pharmakologische Mittel, welche die Aktivität von GlyT1 erhöhen, zu einer verminderten Glycinaktivierung von NMDA-Rezeptoren führen, wobei diese Aktivität verwendet werden kann, um diese und verwandte Krankheitszustände zu behandeln. Auf die gleiche Weise können Arzneistoffe verwendet werden, welche die Glycinstelle der NMDA-Rezeptoren direkt blockieren, um diese und verwandte Krankheitszustände zu behandeln.

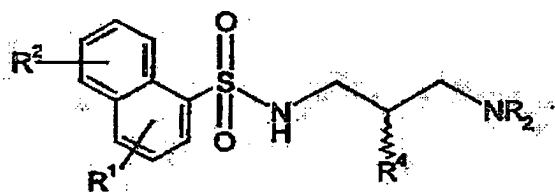
[0008] Inhibitoren des Glycintransports sind auf dem Fachgebiet schon bekannt, wie zum Beispiel in den veröffentlichten Internationalen Anmeldungen WO 97/45423 (Trophix Pharmaceuticals, Inc.) und WO 97/45115 (Trophix Pharmaceuticals Inc.) offenbart ist. Die in diesen Anmeldungen offenbarten Verbindungsklassen inhibieren den Glycintransport über die GlyT1- oder GlyT2-Transporter.

[0009] In der veröffentlichten Internationalen Anmeldung WO 99/34790 (Allelix Neuroscience, Inc.) wird eine Verbindungsklasse offenbart, die den Glycintransport ebenfalls über die GlyT1- oder GlyT2-Transporter inhibiert, wobei die bevorzugten Verbindungen eine Selektivität für die Inhibition des Glycintransports über GlyT2 verglichen mit GlyT1 zeigen.

[0010] Weitere Veröffentlichungen zum Stand der Technik, die Inhibitoren des Glycintransports offenbaren, schließen die veröffentlichten Internationalen Anmeldungen WO 99/45011 (Janssen Pharmaceutica N. V.), WO 00/07978 (Akzo Nobel N. V.) und WO 01/87855 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) ein. Die veröffentlichten Internationalen Anmeldungen WO 01/32602 und WO 01/81308 (beide NPS Allelix Corp.) offenbaren Verbindungsklassen, die den Glycintransport (oder die Wiederaufnahme) über den GlyT1-Transporter inhibieren. Die veröffentlichte Internationale Anmeldung WO 01/36423 (Akzo Nobel N. V.) offenbart eine Verbindungsklasse, die den Glycintransport durch den menschlichen GlyT1-Transporter im Gegensatz zu dem menschlichen GlyT2-Transporter selektiv inhibiert.

[0011] Der Bedarf, weitere Verbindungen zu identifizieren, die GlyT1-Transporter inhibieren können, einschließlich jenen, die GlyT1-Transporter gegenüber GlyT2-Transportern selektiv inhibieren, bleibt jedoch nach wie vor bestehen. Derartige Verbindungen würden daher für die Behandlung bestimmter neurologischer und neuropsychiatrischer Störungen, einschließlich Psychosen, wie Schizophrenie, Demenz und andere Formen von beeinträchtigter Wahrnehmung, wie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und hirnorganische Psychosyndrome, geeignet sein. Andere neuropsychiatrische Störungen schließen durch Arzneistoff (Phencyclidin, Ketamin und andere dissoziative Anästhetika, Amphetamin und andere Psychostimulanzien und Kokain) induzierte Psychose, mit affektiven Störungen assoziierte Psychose, Durchgangssyndrom, schizoaffektive Psychose und Psychose NOS, Störungen aus dem "Schizophrenie-Spektrum", wie schizoide oder schizotypische Persönlichkeitsstörungen oder mit Krankheit assoziierte Psychose (wie eine schwere Depression, manisch-depressive (bipolare) Störung, Alzheimer-Krankheit und posttraumatisches Stress-Syndrom) und durch NMDA-Rezeptor bedingte Störungen, wie Autismus, Depression, gutartige Vergesslichkeit, Lernstörungen in der Kindheit und geschlossene Schädelverletzung, ein.

[0012] Die veröffentlichte Europäische Patentanmeldung EP-A-0076072 (Beecham-Wuelfing GmbH) offenbart unter anderem Verbindungen der folgenden allgemeinen Struktur:



wobei

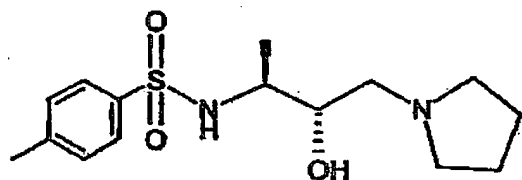
einer von R^1 und R^2 Wasserstoff ist und der andere ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, Hydroxyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkanoyloxy, Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano und Amino, gegebenenfalls mit einem oder zwei C_{1-4} -Alkylresten oder mit C_{1-4} -Alkanoyl substituiert;

R^4 Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy ist; und

NR_2 1-Pyrrolidyl, 1-Piperidyl, Morpholino oder 4-Methyl-1-piperazyl ist, welches gegebenenfalls mit einem oder zwei Methylresten substituiert ist,

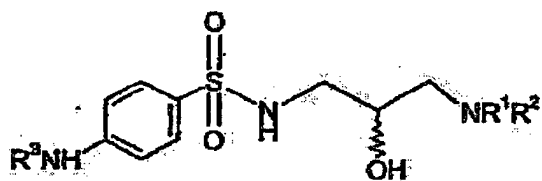
und Salze davon, deren Verwendung als antiarrhythmische Mittel, Verfahren für ihre Herstellung und Arzneimittel, die sie enthalten.

[0013] Die veröffentlichte Internationale Anmeldung WO 01/14315 (The Scripps Research Institute) offenbart die Verbindung der folgenden Struktur:



und ein Verfahren für ihre Herstellung.

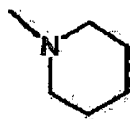
[0014] Drosdow und Stawrowskaja (Zh. Obshch. Khim.; 9; 1939; 1642–1644) betreffen die folgende Struktur:



wobei NR_1R_2

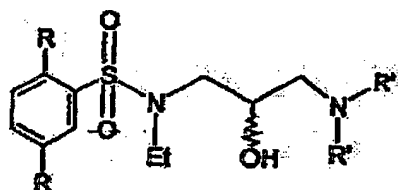
- NEt_2

oder



und R^3 Wasserstoff oder $MeC(O)-$ ist.

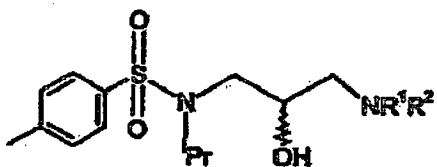
[0015] Das sowjetische Patent Nr. 466218 (Kuliew et al.) betrifft die Verbindungen der folgenden Struktur:



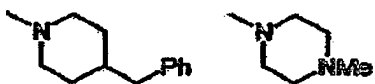
wobei R^1 C_2 - C_4 -Alkyl ist und R Methyl, Cl oder Br ist.

[0016] Hori und Janda (J. Organic Chem. 1998, 63 (3), 889–894) offenbaren die Verbindungen mit der folgen-

den Struktur:



wobei NR^1R^2



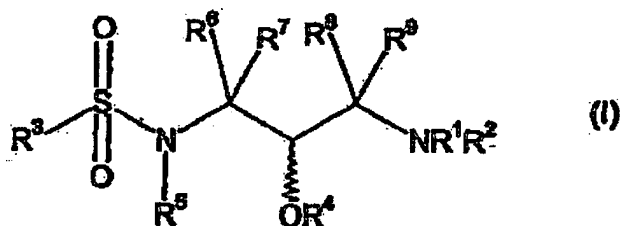
oder

$-NH^1Pr$

ist.

[0017] Überraschenderweise ist jetzt festgestellt worden, dass eine Klasse von Sulfonamidverbindungen, einschließlich bestimmter bekannter vorstehend genannter Verbindungen, GlyT1-Transporter inhibieren und daher bei der Behandlung bestimmter neurologischer und neuropsychiatrischer Störungen, einschließlich Schizophrenie, nützlich sind.

[0018] Daher wird in einer Ausführungsform die Verwendung einer Verbindung der Formel (I)

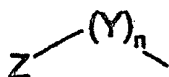


oder eines Salzes, Solvats, Esters oder Amids davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch GlyT1 vermittelten Störungen bereitgestellt, wobei:

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^2 nicht beide Wasserstoff darstellen, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring zu bilden, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, wobei der gesättigte Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, Aryl und Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, und der gesättigte Ring ferner gegebenenfalls durch einen C_1 - C_3 -Alkylrest verbrückt ist und der gesättigte Ring ferner gegebenenfalls an einen C_5 - C_7 alicyclischen Ring oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert ist, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, substituiert ist;

R^3



ist, wobei

Y C_1 - C_2 -Alkylen, C_2 -Alkenylen oder C_2 -Alkinylen ist,

und

n 0 oder 1 ist, und

Z ein 5- bis 8-gliedriges monocyclisches oder 6- bis 10-gliedriges bicyclisches aromatisches Ringsystem ist, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, und wobei das Ringsystem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus -Hal, $-R^{10}$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-C(O)R^{19}$, $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$, $-C(NOR^{23})R^{28}$,

wobei

Hal F, Cl, Br oder I ist,

R^{10} C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, Aryl, Aryloxy oder Aryl- C_1 - C_4 -alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{13}R^{14}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{28} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl;

R^4 und R^9 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl oder Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$;

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, oder R^6 und R^7 zusammen einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest bilden, oder R^8 und R^9 zusammen einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest bilden, wobei der C_1 - C_6 -Alkylrest, Aryl- C_1 - C_4 -alkylrest, der durch R^6 und R^7 gebildete C_3 - C_6 -Cycloalkylrest und der durch R^8 und R^9 gebildete C_3 - C_6 -Cycloalkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$,

wobei R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl; und

R^5 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl und Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$,

wobei R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} wie hier vorstehend definiert sind,

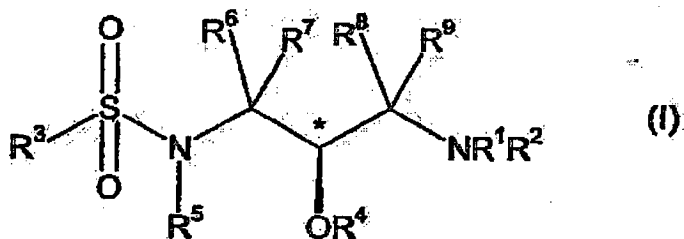
und wobei der Begriff "Aryl" ein 5- bis 7-gliedriges aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem betrifft, wobei der heteroaromatische Ring mindestens ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus N, O und S.

[0019] Geeigneterweise ist der 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrige gesättigte Ring, der durch R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden ist, ausgewählt aus: Azetidin, Azepin, Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin.

[0020] Geeigneterweise ist die 5- bis 8-gliedrige aromatische monocyclische Einheit von Z ausgewählt aus: Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Isoxazol, Isothiazol, Oxadiazol, Triazol, Thiadiazol, Benzol, Pyran, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin.

[0021] Geeigneterweise ist die 6- bis 10-gliedrige aromatische bicyclische Einheit von Z ausgewählt aus: Thienofuran, Indolizin, Indol, Isoindol, Indolin, Benzofuran, Benzothiophen, Indazol, Benzimidazol, Benzthiazol, Purin, Chinolizin, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Naphthyridin, Pteridin, Chroman, Chromen, Isochroman, Inden, Imidazolisothiazol, Benzothiadiazol, Benzofuran, Naphthalin, Azulen.

[0022] Die Verbindung der Formel (I), wie hier vorstehend beschrieben, weist vorzugsweise die folgende stereochemische Konfiguration auf:



[0023] Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass der stereochemischen Konfiguration am chiralen Zentrum, das mit einem * markiert ist, die Cahn-Ingold-Prelog Notation von (R) zugewiesen wird.

[0024] In einer Ausführungsform sind R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden, um einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring zu bilden, wobei das einzige Heteroatom das Stickstoffatom ist, an das R^1 und R^2 gebunden sind, wobei der Ring gegebenenfalls, wie hier vorstehend beschrieben, substituiert ist und wobei der Ring, wie hier vorstehend beschrieben, ferner gegebenenfalls an einen C_5 - C_7 alicyclischen Ring oder 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert ist.

[0025] In einer anderen Ausführungsform sind R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden, um einen 5- oder 6-gliedrigen Ring zu bilden, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt sind, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, wobei der Ring, wie hier vorstehend beschrieben, gegebenenfalls substituiert ist und wobei der Ring, wie hier vorste-

hend beschrieben, ferner gegebenenfalls an einen C₅-C₇ alicyclischen Ring oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert ist.

[0026] In einer anderen Ausführungsform sind R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden, um einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring zu bilden, wobei das einzige Heteroatom das Stickstoffatom ist, an das R¹ und R² gebunden sind, wobei der Ring gegebenenfalls, wie hier vorstehend beschrieben, substituiert ist, vorzugsweise mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, stärker bevorzugt mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, am stärksten bevorzugt aus Methyl, Ethyl oder Isopropyl.

[0027] In einer anderen Ausführungsform sind R¹ und R² unabhängig ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise C₃-C₆-Alkyl.

[0028] In einer anderen Ausführungsform ist n 0.

[0029] In einer anderen Ausführungsform ist Z, wie hier vorstehend beschrieben, ein 5- bis 8-gliedriges monocyclisches Ringsystem. Vorzugsweise ist Z, wie hier vorstehend beschrieben, ein 5- oder 6-gliedriges monocyclisches Ringsystem. Stärker bevorzugt ist Z Phenyl oder Thienyl, gegebenenfalls wie hier vorstehend beschrieben substituiert, vorzugsweise mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, -CF₃, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, wie hier vorstehend beschrieben, stärker bevorzugt mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus -Hal, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, CF₃, -CN und C₃-C₆-Cycloalkyl.

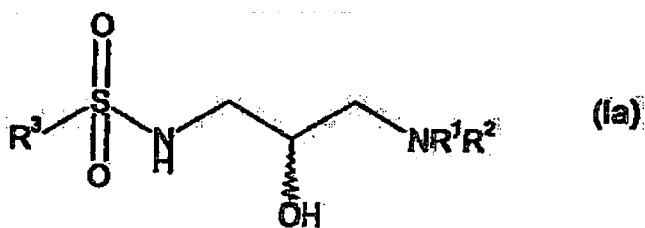
[0030] In einer anderen Ausführungsform ist Z, wie hier vorstehend beschrieben, ein 6- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem. Vorzugsweise ist Z Naphthyl, Naphthyridin, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Chromanyl, Chromenyl, Imidazolisothiazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzofuryl, wie hier vorstehend beschrieben gegebenenfalls substituiert. Stärker bevorzugt ist Z Naphthyl oder Chinolyl (vorzugsweise 5-Chinolyl), gegebenenfalls substituiert wie hier vorstehend beschrieben, vorzugsweise mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, CF₃, -CN und C₃-C₆-Cycloalkyl. Am meisten bevorzugt ist Z 1-Naphthyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert, unabhängig ausgewählt aus -Hal, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, CF₃, -CN und C₃-C₆-Cycloalkyl.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform ist R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff.

[0032] In einer weiteren Ausführungsform ist R⁵ ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl und Benzyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert, unabhängig ausgewählt aus Hal, C₁-C₆-Alkyl und OR²⁴. R⁵ ist vorzugsweise Wasserstoff.

[0033] In einer anderen Ausführungsform sind R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff.

[0034] In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (Ia) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch GlyT1 vermittelten Störungen bereitgestellt, wobei die Verbindung die Formel (Ia) aufweist:



oder eines Salzes, Solvats, Esters oder Amids davon, wobei R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus C₃-C₆-Alkyl oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring zu bilden, wobei das einzige Heteroatom das Stickstoffatom ist, an welches R¹ und R² gebunden sind, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, substituiert ist und wobei der Ring ferner gegebenenfalls an einen C₆-alicyclischen Ring oder einen aromatischen Ring kondensiert ist und wobei der Ring ferner gegebenenfalls durch einen Methylenrest verbrückt ist;

R³

ist, wobei

n 0 oder 1 ist und

Z ein 5- bis 6-gliedriges monocyclisches oder 8- bis 10-gliedriges bicyclisches aromatisches Ringsystem ist, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, und wobei das Ringsystem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, NR¹³R¹⁴, -CF₃ und C₁-C₆-Alkylsulfonyl,

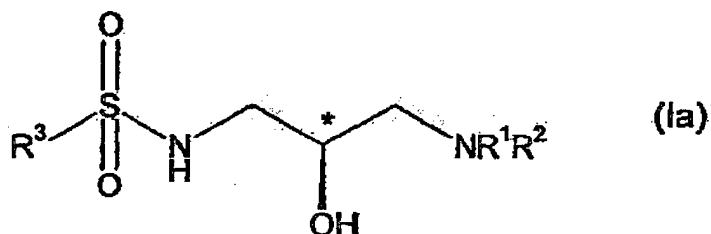
wobei

Hal F, Cl, Br oder I ist,

R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten Hal substituiert, undR¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und Methyl.

[0035] Der C₂-Alkenylenrest kann, wenn n 1 ist, geeigneterweise in der cis- oder trans-Konfiguration vorliegen, vorzugsweise in der trans-Konfiguration.

[0036] In einer anderen Ausführungsform weist die hier vorstehend beschriebene Verbindung der Formel (Ia) die folgende stereochemische Konfiguration auf:



[0037] Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass der stereochemischen Konfiguration am chiralen Zentrum, das mit einem * markiert ist, die Cahn-Ingold-Prelog Notation von (R) zugewiesen wird.

[0038] In einer weiteren Ausführungsform sind R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden, um einen Pyrrolidinyrning zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl, substituiert ist. Vorzugsweise ist der durch R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Pyrrolidinyrning mit einem oder mehreren C₁-C₄-Alkylresten, vorzugsweise Methyl-, Ethyl- oder Isopropylresten, vorzugsweise an den 2- und/oder 5-Positionen, stärker bevorzugt an der 2-Position substituiert. Stärker bevorzugt ist der durch R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Pyrrolidinyrning mit einem Isopropylrest substituiert, vorzugsweise an der 2-Position.

[0039] In einer anderen Ausführungsform sind R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden, um einen Piperidinyrning zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, substituiert ist. Vorzugsweise ist der durch R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Piperidinyrning mit einem oder mehreren Methyl- oder Ethylresten, vorzugsweise an den 2- und 6-Positionen substituiert. Stärker bevorzugt ist der durch R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Piperidinyrning mit einem Methylrest, vorzugsweise an der 2-Position, oder mit zwei Methylresten, vorzugsweise an den 2- und 6-Positionen substituiert.

[0040] In einer anderen Ausführungsform ist n 0.

[0041] In einer anderen Ausführungsform ist Z ausgewählt aus 2- oder 3-Thiophen, Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert, unabhängig ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴,

wobei

Hal, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ wie hier vorstehend definiert sind.

[0042] Vorzugsweise ist Z 1-Naphthyl oder 5-Chinolinyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten

substituiert, ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, OR¹¹, -COOR¹², -CF₃, -C₁-C₆-Alkylsulfonyl, -CN, -NO₂, und -NR¹³R¹⁴, wobei

Hal, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ wie hier vorstehend definiert sind.

[0043] Vorzugsweise ist R³ 1-Naphthyl oder 5-Chinolinyl.

[0044] Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen schließen

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-piperidin-1-ylpropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(2R)-hydroxy-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2R,6S)-dimethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2S)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2R)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(sec-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(tert-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydroisochinolin-2-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydrochinolin-2-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo-[3.2.1]-oct-6-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,5-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2-nitrobenzolsulfonamid,
 3,5-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2-hydroxybenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,4,6-triisopropylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-nitrobenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-methoxybenzolsulfonamid,
 (E)-2-Phenylethensulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropylsulfamoyl]benzoesäuremethylester,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-bis-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-propylbenzolsulfonamid,
 4-Brom-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,5-difluor-benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-fluorbenzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-fluorbenzolsulfonamid,
 2-Chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-C-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-methylbenzolsulfonamid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2-Cyano-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,

N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,5-difluorbenzolsulfonamid,
 5-Brom-2-chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Benzo-[1,2,5]-thiadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Benzo-[1,2,5]-oxadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-3-nitrobenzolsulfonamid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Butyl-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 5-Chlorbenzo-[1,2,5]-oxadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Butyl-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 6-Chlorimidazo-[2,1-b]-thiazol-5-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-methoxybenzolsulfonamid,
 5-Iodnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2-Brom-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-5-fluor-2-methylbenzolsulfonamid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]trifluormethylbenzolsulfonamid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,6-diethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,3,4-Trichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4,5-Dibromthiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Brom-2,5-dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-amid,
 N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-phenoxybenzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-benzolsulfonamid,
 Chinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Iodnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Acetylnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Isochinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((S)-2-Ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-1-phenylmethansulfonamid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 Thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Methoxynaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Bromnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Fluornaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-2,3-dimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3,4-dimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,3-dimethoxybenzolsulfonamid,
 7-Trifluormethylchinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 7-Fluor-2-methylchinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid
 und Salze, Solvate, Ester oder Amide davon ein.

[0045] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "durch GlyT1 vermittelte Störungen" Störungen, die durch die Verabreichung eines Medikaments, das die Aktivität des GlyT1-Transporters verändert, behandelt werden können. Wie hier vorstehend beschrieben, beeinflusst die Wirkung der GlyT1-Transporter die lokale Konzentration von Glycin um die NMDA-Rezeptoren herum. Da eine bestimmte Menge an Glycin für das effiziente Wirken

der NMDA-Rezeptoren nötig ist, kann jede Veränderung der lokalen Konzentration die durch NMDA vermittelte Neurotransmission beeinflussen. Wie hier vorstehend beschrieben, sind Änderungen bei durch NMDA vermittelter Neurotransmission mit bestimmten neuropsychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht worden, wie Demenz, Depression und Psychosen, zum Beispiel Schizophrenie, und Lern- und Gedächtnisstörungen, zum Beispiel Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und Autismus. Daher nimmt man an, dass Veränderungen in der Aktivität des GlyT1-Transporters derartige Störungen beeinflussen.

[0046] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff " C_1 - C_6 -Alkyl" eine gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispiele für in der vorliegenden Erfindung nützliche " C_1 - C_6 -Alkyl"reste schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0047] Auf eine ähnliche Weise betrifft der Begriff " C_1 - C_4 -Alkyl" eine gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die mindestens 1 und höchstens 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispiele für in der vorliegenden Erfindung nützliche " C_1 - C_4 -Alkyl"reste schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Propyl und t-Butyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0048] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff " C_3 - C_6 -Cycloalkyl" einen nicht aromatischen cyclischen Kohlenwasserstoffring, der von drei bis sechs Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhafte " C_3 - C_6 -Cycloalkyl"reste schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein.

[0049] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff " C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl" einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest, wie hier vorstehend definiert, der über einen C_1 - C_4 -Alkylen-Linker gebunden ist, wobei das C_1 - C_4 -Alkylen wie hier definiert ist. Beispiele für " C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl" schließen Cyclohexylmethyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0050] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Aryl" ein 5- bis 7-gliedriges aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem, wobei der heteroaromatische Ring mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S enthält. Beispielhafte "Aryl"reste schließen Thiophenyl, Furanyl und Phenyl ein.

[0051] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Aryl- C_1 - C_4 -alkyl" einen Arylrest, wie hier vorstehend definiert, der über einen C_1 - C_4 -Alkylen-Linker gebunden ist, wobei das C_1 - C_4 -Alkylen wie hier definiert ist. Beispiele für "Aryl- C_1 - C_4 -alkyl" schließen Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und Phenylpropyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0052] Wie hier verwendet, betreffen die Begriffe " C_1 - C_2 -Alkylen" " C_1 - C_3 -Alkylen" und " C_1 - C_4 -Alkylen" eine gerade oder verzweigte Kette divalenter Kohlenwasserstoffreste, die mindestens 1 und höchstens 2, 3 bzw. 4 Kohlenstoffatome enthalten. Beispiele für in der vorliegenden Erfindung nützliche " C_1 - C_2 -Alkylen"-, " C_1 - C_3 -Alkylen"- und " C_1 - C_4 -Alkylen"reste schließen Methylen, Ethylen, n-Propylen und n-Butylen ein.

[0053] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff " C_2 -Alkenylen" einen divalenten Kohlenwasserstoffrest mit einer Doppelbindung, der 2 Kohlenstoffatome enthält.

[0054] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff " C_2 -Alkinylen" einen divalenten Kohlenwasserstoffrest mit einer Dreifachbindung, der 2 Kohlenstoffatome enthält.

[0055] Wie hier verwendet, ist der Begriff "Hal" eine Abkürzung für "Halogen" und betrifft Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0056] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "gegebenenfalls", dass das/die anschließend beschriebene(n) Ereignis(se) stattfinden kann (können) oder nicht, und dass sowohl das (die) Ereignis(se), das stattfindet/die stattfinden und das (die) Ereignis(se), das nicht stattfindet/die nicht stattfinden eingeschlossen werden.

[0057] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "substituiert" eine Substitution mit dem genannten Substituenten oder den genannten Substituenten, wobei mehrfache Substitutionsgrade erlaubt sind, sofern nichts anderes angegeben ist.

[0058] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Salz" jedwedes Salz einer erfindungsgemäßen Verbindung, hergestellt aus einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, quaternären Ammoniumsalzen und im Inneren gebildeten Salze. Physiologisch verträgliche Salze sind wegen ihrer größeren wässrigen Löslichkeit

relativ zu den Ausgangsverbindungen für die medizinischen Anwendungen besonders geeignet. Derartige Salze müssen eindeutig ein physiologisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. In geeigneter Weise physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, wie Salz-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäuren und mit organischen Säuren, wie Wein-, Essig-, Trifluoressig-, Zitronen-, Äpfel-, Milch-, Fumar-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Glycol-, Glucon-, Malein-, Bernstein-, Campherschwefel-, Isothion-, Mucin-, Gentisin-, Isonicotin-, Saccharin-, Glucuron-, Furoe-, Glutamin-, Ascorbin-, Anthranilin-, Salicyl-, Phenyl-essig-, Mandel-, Embon-(Pamoa-), Methansulfon-, Ethansulfon-, Pantothen-, Stearin-, Sulfinilin-, Algin-, Galacturon- und Arylsulfonsäuren, zum Beispiel Benzolsulfon- und p-Toluolsulfonsäuren, gebildet werden; Basenadditionssalze, die mit Alkalimetallen und Erdalkalimetallen und organischen Basen, wie N,N-Dibenzylethylen-diamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumain (N-Methylglucamin), Lysin und Procain gebildet werden; und im Inneren gebildete Salze ein. Salze, die ein physiologisch nicht verträgliches Anion oder Kation aufweisen sind als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung von physiologisch verträglichen Salzen und/oder zur Verwendung in nicht therapeutischen Situationen, zum Beispiel in vitro, im Geltungsbereich der Erfindung.

[0059] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Solvat" einen Komplex mit variabler Stöchiometrie, der durch den gelösten Stoff (in dieser Erfindung: eine Verbindung der Formel (I) oder Formel (Ia) oder ein Salz oder physiologisch funktionelles Derivat davon) und ein Lösungsmittel gebildet wird. Derartige Lösungsmittel für den Zweck der Erfindung dürfen die biologische Aktivität des gelösten Stoffes nicht beeinträchtigen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel schließen Wasser, Methanol, Ethanol und Essigsäure ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Das verwendete Lösungsmittel ist vorzugsweise ein pharmazeutisch verträgliches Lösungsmittel. Beispiele für geeignete pharmazeutisch verträgliche Lösungsmittel schließen Wasser, Ethanol und Essigsäure ein. Das am meisten verwendete Lösungsmittel ist Wasser.

[0060] Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" jedwedes pharmazeutisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, zum Beispiel ein Ester oder ein Amid, das nach der Verabreichung an ein Säugetier in der Lage ist, eine erfindungsgemäße Verbindung (direkt oder indirekt) oder einen aktiven Metaboliten davon bereitzustellen. Derartige Derivate sind Fachleuten ohne übermäßiges Experimentieren und mit Bezugnahme auf die Lehren des Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5. Ausgabe, Bd. 1: Principles and Practice, die hier durch Bezugnahme in dem Umfang, in dem physiologisch funktionelle Derivate gelehrt werden, aufgenommen wird, deutlich.

[0061] Die Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) weisen die Fähigkeit auf, in mehr als einer Form auszukristallisieren, ein Kennzeichen, das als Polymorphismus bekannt ist und es ist selbstverständlich, dass derartige polymorphe Formen ("Polymorphe") im Geltungsbereich der Formeln (I) und (Ia) sind. Im Allgemeinen kann Polymorphismus als Reaktion auf Änderungen in Temperatur oder Druck oder von beidem auftreten, und kann sich auch aus Veränderungen beim Kristallisationsvorgang ergeben. Polymorphe können durch verschiedene auf dem Fachgebiet bekannte physikalische Kennzeichen, wie Röntgenbeugungsmuster, Löslichkeit und Schmelzpunkt, unterschieden werden.

[0062] Bestimmte der hier beschriebenen Verbindungen können in stereoisomeren Formen vorkommen (d. h. sie können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten oder können cis-trans-Isomerismus zeigen). Die einzelnen Stereoisomere (Enantiomere und Diastereoisomere) und Gemische von diesen sind im Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Gleichfalls ist es selbstverständlich, dass Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) in tautomeren Formen, die anders sind als die in den Formeln gezeigten, existieren können und dass diese auch im Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0063] Wie vorstehend genannt, können einzelne Enantiomere der Formeln (I) und (Ia) hergestellt werden und eine Angabe der bevorzugten Stereochemie für derartige Enantiomere ist festgelegt worden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein optisch reines Enantiomer gewünscht. Der Begriff "optisch reines Enantiomer" bedeutet, dass die Verbindung mehr als etwa 90 Gew.-% des gewünschten Isomers, vorzugsweise mehr als etwa 95 Gew.-% des gewünschten Isomers und am meisten bevorzugt mehr als etwa 99 Gew.-% des gewünschten Isomers enthält, wobei Gewichtsprozent auf dem Gesamtgewicht des Isomers/der Isomere der Verbindung beruht.

[0064] Es soll selbstverständlich sein, dass die folgenden Ausführungsformen Verbindungen im Geltungsbereich der Formeln (I) und (Ia), wie hier vorstehend definiert, betreffen, sofern es nicht durch die Definition jeder Formel besonders beschränkt oder anderweitig besonders beschränkt wird. Es ist ebenfalls selbstverständlich, dass die hier beschriebenen erfindungsgemäßen Ausführungsformen, einschließlich Verwendungen und Zu-

sammensetzungen, sowohl auf die Formel (I) als auch auf die Formel (Ia) anwendbar sind.

[0065] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung eines Säugetiers, einschließlich eines Menschen, welches/welcher an einer durch GlyT1 vermittelten Störung leidet oder dafür anfällig ist, was das Verabreichen einer wirksamen Menge einer GlyT1 inhibierenden Verbindung der Formel (I) oder (Ia), wie hier vorstehend definiert, oder eines Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon, umfasst.

[0066] Die hier genannten, durch GlyT1 vermittelten Störungen schließen neurologische und neuropsychiatrische Störungen, einschließlich Psychosen, wie zum Beispiel Schizophrenie, Demenz und andere Formen von beeinträchtigter Wahrnehmung, wie Aufmerksamkeitsdefizitstörungen und hirnorganische Psychosyndrome ein. Andere neuropsychiatrische Störungen schließen durch Arzneimittel (Phencyclidin, Ketamin und andere dissoziative Anästhetika, Amphetamin und andere Psychostimulanzien und Kokain) induzierte Psychose, mit affektiven Störungen assoziierte Psychose, Durchgangssyndrom, schizoaffektive Psychose und Psychose NOS, Störungen aus dem "Schizophrenie-Spektrum", wie schizoide oder schizotypische Persönlichkeitsstörungen, oder mit Krankheit assoziierte Psychose (wie eine schwere Depression, manisch-depressive (bipolare) Störung, Alzheimer-Krankheit und posttraumatisches Stress-Syndrom) und NMDA-Rezeptor bedingte Störungen, wie Autismus, Depression, gutartige Vergesslichkeit, Lernstörungen in der Kindheit und geschlossene Schädelverletzung ein.

[0067] Vorzugsweise sind die durch GlyT1 vermittelten Störungen, die durch die Verwendung oder das Verfahren, wie hier vorstehend beschrieben, behandelt werden sollen, Psychosen, einschließlich Schizophrenie, Demenz und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, besonders Schizophrenie.

[0068] Wie hier verwendet, bedeutet "wirksame Menge" die Menge eines Arzneistoffs oder Arzneimittels, der/das die, zum Beispiel von Forschern oder Ärzten erstrebte biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, eines Systems, eines Tieres oder eines Menschen hervorruft.

[0069] Wie vorstehend angezeigt, sind bestimmte Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) bekannte Verbindungen, z. B. in Veröffentlichungen zur synthetischen organischen Chemie. Jedoch ist von einigen derartigen Verbindungen vorher nicht offenbart worden, dass sie bei der medizinischen Therapie von Nutzen sind.

[0070] Demgemäß wird in einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform eine Verbindung, wie hier vorstehend unter: Beispiele bevorzugter erfindungsgemäßer Verbindungen definiert, und Salze, Solvate, Ester und Amide davon zur Verwendung in der Therapie bereitgestellt, aber nicht einschließlich N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid, N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und Salze davon.

[0071] Verbindungen zur erfindungsgemäßen Verwendung können als Rohmaterial verabreicht werden, vorzugsweise werden die Wirkstoffe aber in der Form von Arzneimitteln bereitgestellt.

[0072] Demgemäß wird in einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform ein Arzneimittel, das einen Wirkstoff der Verbindung, wie hier vorstehend definiert unter: Beispiele bevorzugter erfindungsgemäßer Verbindungen, oder ein Salz, Solvat, Ester oder Amid davon umfasst, aber nicht einschließlich N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid, N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und Salze davon, und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, ein pharmazeutisch verträgliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten bereitgestellt.

[0073] Diese Arzneimittel können bei der Behandlung klinischer Zustände für die ein GlyT1-Inhibitor angezeigt ist, wie zum Beispiel bei Schizophrenie, verwendet werden. Der Träger muss für den Empfänger pharmazeutisch verträglich sein und muss mit den anderen Bestandteilen in der Zusammensetzung kompatibel sein, d. h. keine schädliche Wirkung auf sie aufweisen. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein und ist vorzugsweise mit mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder (Ia), wie hier vorstehend beschrieben, als eine Einheitsdosisformulierung formuliert. Falls gewünscht, können andere physiologische Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln auch aufgenommen werden.

[0074] Mögliche Formulierungen schließen jene ein, die zur oralen, sublingualen, buccalen, parenteralen (zum Beispiel subcutanen, intramuskulären oder intravenösen), rektalen, topischen und intranasalen Verabreichung geeignet sind, und in Formen, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation (entweder durch den Mund oder die Nase) geeignet sind. Das am besten geeignete Verabreichungsmittel für einen speziellen Patienten wird von der Beschaffenheit und dem Schweregrad der zu behandelnden Zustände abhängen und von der Beschaffenheit des Wirkstoffs, wo es aber möglich ist, wird eine orale Verabreichung bevorzugt.

[0075] Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Einheiten, wie Tabletten, Kapseln, Pastillen oder Lutschtabletten, wobei jede eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthält; als Pulver oder Granulatkörner; als Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten; oder als Öl-in-Wasser oder Wasser-in-Öl Emulsionen bereitgestellt werden.

[0076] Formulierungen, die zur sublingualen oder buccalen Verabreichung geeignet sind, schließen Lutschtabletten ein, die den Wirkstoff und normalerweise eine Grundlage mit Geschmack wie Zucker und Gummi arabicum oder Tragant umfassen, und Pastillen, die den Wirkstoff in einer inerten Grundlage, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0077] Formulierungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, umfassen normalerweise sterile wässrige Lösungen, die eine vorbestimmte Konzentration des Wirkstoffes enthalten; die Lösung ist vorzugsweise isoton mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers. Obwohl derartige Lösungen vorzugsweise intravenös verabreicht werden, können sie auch durch subcutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

[0078] Formulierungen, die zur rektalen Verabreichung geeignet sind, werden vorzugsweise als Einheitsdosis-Zäpfchen bereitgestellt, die den Wirkstoff und einen oder mehrere feste Träger umfassen, welche die Grundlage der Zäpfchen bilden, zum Beispiel Kakaobutter.

[0079] Formulierungen, die zur topischen und intranasalen Anwendung geeignet sind, schließen Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole und Öle ein. Geeignete Träger derartiger Formulierungen schließen Rohvaselin, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen davon ein.

[0080] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können durch jedwedes geeignete Verfahren hergestellt werden, normalerweise durch gleichmäßiges und inniges Mischen der Wirkstoffe/des Wirkstoffes mit Flüssigkeiten oder fein verteilten festen Trägern oder mit beidem in den erforderlichen Anteilen und dann, falls nötig, Gestalten des sich ergebenden Gemischs in der gewünschte Form.

[0081] Zum Beispiel kann eine Tablette durch Pressen eines innigen Gemischs, das ein Pulver oder Granulatkörner des Wirkstoffs und ein oder mehrere optionale Bestandteile, wie ein Bindemittel, Gleitmittel, inertes Verdünnungsmittel oder grenzflächenaktives Dispersionsmittel, umfasst, oder durch das Formen eines innigen Gemischs eines pulverförmigen Wirkstoffs und eines inerten flüssigen Verdünnungsmittels hergestellt werden.

[0082] Wässrige Lösungen zur parenteralen Verabreichung werden typischerweise durch das Lösen des Wirkstoffs in ausreichend Wasser, um die gewünschte Konzentration zu geben, und dann durch das Isotonisch- und Sterilmachen der sich ergebenden Lösung hergestellt.

[0083] Es ist ersichtlich, dass die Bezugnahme auf Behandlung dazu gedacht ist, die Prophylaxe ebenso wie die Linderung etablierter Symptome einzuschließen.

[0084] Es ist ersichtlich, dass die genaue Dosis, die verabreicht wird, vom Alter und dem Zustand des Patienten und der Häufigkeit und dem Verabreichungsweg abhängen wird und letztendlich im Ermessen des behandelnden Arztes liegen wird. Die Verbindung kann in einzelnen oder geteilten Dosen verabreicht werden und kann einmal oder mehrmals, zum Beispiel 1 bis 4 Mal am Tag, verabreicht werden.

[0085] Eine vorgeschlagene Dosis des Wirkstoffs zur Verwendung gemäß der Erfindung zur oralen, sublingualen, parenteralen, buccalen, rektalen, intranasalen oder topischen Verabreichung an einen Menschen (mit einem Körpergewicht von ungefähr 70 kg) zur Behandlung von durch einen GlyT1-Inhibitor vermittelte neurologische und neuropsychiatrische Störungen, einschließlich Schizophrenie, kann etwa 1 bis etwa 1000 mg, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 500 mg, stärker bevorzugt etwa 10 bis etwa 100 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosis sein, die zum Beispiel 1 bis 4 Mal am Tag verabreicht werden könnte.

[0086] Wie vorstehend angezeigt, sind bestimmte der Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) bekannte Ver-

bindungen. Die vorliegende Erfindung betrifft jedoch auch neue Verbindungen, die von den Definitionen der Formeln (I) und (Ia) umfasst werden.

[0087] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung bereitgestellt, wie hier vorstehend definiert unter: Beispiele bevorzugter erfindungsgemäßer Verbindungen, und Salze, Solvate, Ester und Amide davon, aber nicht einschließlich

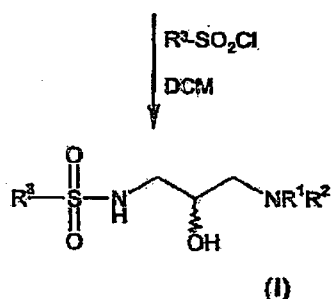
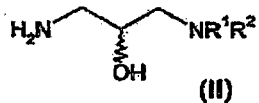
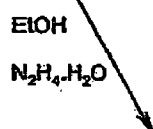
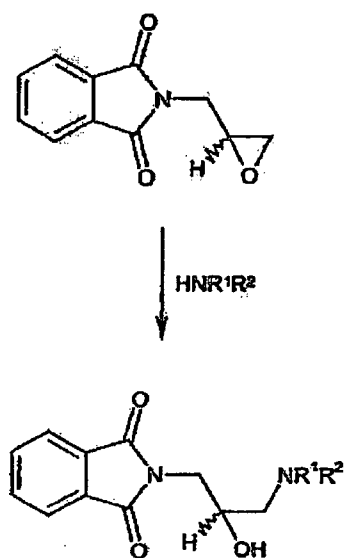
4-Amino-N-(2-hydroxy-3-piperidin-1-yl-propyl)-benzolsulfonamid,
 N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid,
 N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid,
 N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und
 N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid und Salze davon.

[0088] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Vielfalt von Verfahren, einschließlich Standardchemie, hergestellt werden. Jedwede vorher definierte Variable wird weiterhin die vorher definierte Bedeutung aufweisen, sofern nicht anderweitig angegeben. Veranschaulichende allgemeine synthetische Verfahren werden nachstehend dargestellt und in den Arbeitsbeispielen werden dann spezifische erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt.

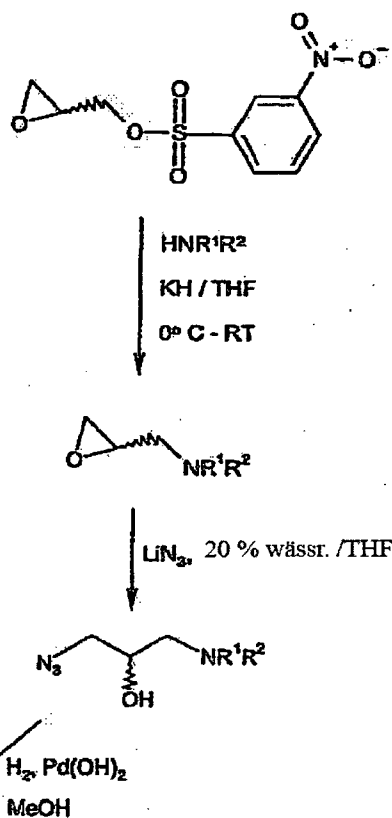
[0089] Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder (Ia) können durch Verfahren, die in den hier vorstehend genannten Dokumenten offenbart werden und durch auf dem Fachgebiet der organischen Synthesen bekannte Verfahren, wie sie zum Teil durch die folgenden Syntheschemata dargelegt werden, hergestellt werden. Im Allgemeinen werden die folgenden Schemata unter Verwendung von Verbindungen der Formel (Ia) veranschaulicht, es wird aber erkannt, dass derartige Schemata durch den Fachmann leicht anpassbar sind, um Verbindungen der Formel (I) herzustellen. Es wird ebenfalls erkannt, dass es in allen nachstehend beschriebenen Schemata selbstverständlich ist, dass Schutzgruppen für empfindliche oder reaktive Reste in Übereinstimmung mit den allgemeinen Prinzipien der Chemie eingesetzt werden, wo es nötig ist. Schutzgruppen werden gemäß von Standardverfahren der organischen Synthese (T. W. Greene und P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups In Organic Synthesis*, John Wiley & Sons) manipuliert. Diese Reste werden an einer geeigneten Stufe der Verbindungssynthese unter Verwendung von Verfahren, die Fachleuten leicht ersichtlich sind, entfernt. Die Auswahl von Verfahren, ebenso wie die Umsetzungsbedingungen und Reihenfolge ihrer Ausführung soll konsistent mit der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) sein. Fachleute werden erkennen, ob ein Stereozentrum in den Verbindungen der Formel (I) oder (Ia) existiert. Demgemäß schließt die vorliegende Erfindung beide möglichen Stereoisomere ein und schließt nicht nur racemische Verbindungen sondern auch die einzelnen Enantiomere ein. Wo die Stereochemie als an bestimmten Positionen variabel angezeigt wird, kann ein Gemisch von Stereoisomeren erhalten werden, wobei dieses Gemisch, wo es angezeigt wird, getrennt worden ist. Stereoisomere können durch Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie oder andere geeignete Mittel getrennt werden. Wenn eine Verbindung als einzelnes Enantiomer gewünscht wird, kann es durch stereospezifische Synthese oder durch Auftrennung des Endproduktes oder jedweden zweckmäßigen Zwischenproduktes erhalten werden. Die Auftrennung des Endproduktes, eines Zwischenproduktes oder eines Ausgangsmaterials kann durch jedwedes auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren bewirkt werden. Siehe zum Beispiel: *Stereochemistry of Organic Compounds* von E. L. Eliel, S. H. Wilen und L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

[0090] Typische Umsetzungswege für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie hier vorstehend definiert, wobei R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 Wasserstoff sind, werden in den Schemata 1 und 2 gezeigt.

Schema 1



Schema 2

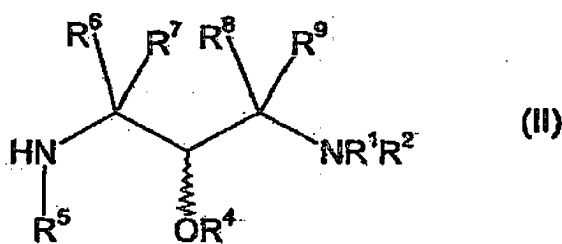


[0091] In Schema 1 können die Verbindungen der Formel (I) unter Verwendung einer Methode, die ähnlich zu jener von Gutcait A. et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 7 (6), 1641–1648 beschrieben ist, hergestellt werden.

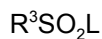
[0092] In Schema 2 kann die Reduktion des Azids unter Verwendung aller Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, zum Beispiel Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, und jenen, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, siehe zum Beispiel: March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Ausgabe, Wiley Interscience, ausgeführt werden. Die Reduktion des Azids wird vorzugsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff, ausgeführt.

[0093] Wie vorstehend angezeigt, können die Schemata 1 und 2 angepasst werden, um Verbindungen herzustellen, wobei R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 verschieden von Wasserstoff sind.

[0094] So wird in einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), wie hier vorstehend definiert, bereitgestellt, durch das Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



wobei R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie hier vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (III)



wobei R^3 wie hier vorstehend definiert ist und L eine geeignete Abgangsgruppe, wie zum Beispiel ein Halogen, vorzugsweise Chlor, ist.

[0095] Die Erfindung wird ferner durch die nicht beschränkenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

[0096] Wie hier verwendet, sind die in diesen Verfahren verwendeten Symbole und Konventionen Schemen und Beispiele mit jenen konsistent, welche in der zeitgenössischen wissenschaftlichen Literatur, zum Beispiel dem Journal of the American Chemical Society oder dem Journal of Biological Chemistry, verwendet werden. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Ausgangsmaterialien von kommerziellen Lieferanten erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. Im Besonderen können die folgenden Abkürzungen in den Beispielen und während der ganzen Beschreibung verwendet werden:

g (Gramm);	mg (Milligramm);
l (Liter);	ml (Milliliter);
μ l (Mikroliter);	psi (Pfund pro Quadratinch);
M (molar);	mM (millimolar);
i. v. (intravenös);	Hz (Hertz);
MHz (Megahertz);	mol (Mol);
mmol (Millimol);	RT (Raumtemperatur);
min (Minuten);	h (Stunden);
Schmp. (Schmelzpunkt);	DC (Dünnschichtchromatographie);
T_r (Retentionszeit);	RP (Umkehrphase);
MeOH (Methanol);	i-PrOH (Isopropanol);
TEA (Triethylamin);	TFA (Trifluoressigsäure);
TFAA (Trifluoressigsäureanhydrid);	THF (Tetrahydrofuran);
DMSO (Dimethylsulfoxid);	EtOAc (Ethylacetat);
DME (1,2-Dimethoxyethan);	DCM (Dichlormethan);
DCE (Dichlorethan);	DMF (N,N-Dimethylformamid);
DMPU (N,N'-Dimethylpropylenharnstoff);	CDI (1,1-Carbonyldiimidazol);
IBCF (Isobutylchlorformiat);	HOAc (Essigsäure);
HOSu (N-Hydroxysuccinimid);	HOBT (1-Hydroxybenzotriazol);
mCPBA (meta-Chlorperbenzoesäure);	EDC (Ethylcarbodiimidhydrochlorid);
BOC (tert-Butyloxycarbonyl);	Fmoc (9-Fluorenylmethoxycarbonyl);
DCC (Dicyclohexylcarbodiimid);	CBZ (Benzyloxycarbonyl);
Ac (Acetyl);	atm (Atmosphäre);
TMSE (2-(Trimethylsilyl)ethyl);	TMS (Trimethylsilyl);
TIPS (Triisopropylsilyl);	TBS (t-Butyldimethylsilyl);
Me (Methyl);	
HPLC (Hochdruck-Flüssigchromatographie);	
Et (Ethyl);	tBu (tert-Butyl).

[0097] Alle Bezugnahmen auf Ether sind auf Diethylether; Salzlösung bezeichnet eine gesättigte wässrige Lösung aus NaCl. Wenn nicht anderweitig angegeben, werden alle Temperaturen in °C (Grad Celsius) ausgedrückt. Alle Umsetzungen werden unter einer inerten Atmosphäre bei Raumtemperatur durchgeführt, wenn nicht anderweitig angegeben.

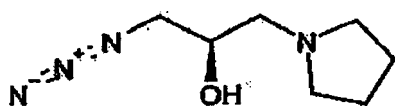
[0098] ^1H NMR Spektren wurden auf einem Bruker B-ACS 60 400 MHz, Bruker DPX 400 oder einem Bruker DPX 250 aufgezeichnet. Chemische Verschiebungen werden in Teile auf eine Million (ppm, δ Einheiten) ausgedrückt. Kupplungskonstanten liegen in Hertz-Einheiten (Hz) vor. Aufspaltungsmuster beschreiben scheinbare Multiplizitäten und werden s (Singlett), d (Duplett), t (Triplet), q (Quartett), dd (doppeltes Duplett), dt (doppeltes Triplet), m (Multiplet), br (breit) genannt.

[0099] Massenspektren (MS) mit niedriger Auflösung wurden auf einem Spektrometer der Serie HP1100 aufgenommen; MS und Flüssigchromatographie-MS wurden auf einem MS2-Platform-LC-Spektrometer aufgenommen. Alle Massenspektren wurden unter Elektrosprühionisations-(ESI), chemischen Ionisations-(CI), Elektronenimpakt-(EI) oder durch schnelle Atombeschussverfahren (FAB) genommen. Alle Umsetzungen wurden durch Dünnschichtchromatographie auf 0,25 mm E. Merck Silicagelplatten (60F-254) überwacht, mit UV-Licht, 5% ethanolischer Phosphomolybdänsäure oder p-Anisaldehydlösung sichtbar gemacht. Flash-Säulenchromatographie wurde auf Silicagel (230–400 Mesh, Merck) durchgeführt.

[0100] Die folgenden Beschreibungen legen die Synthesen von besonders für die Synthese von Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) nützlichen Zwischenprodukten dar.

Beschreibung 1

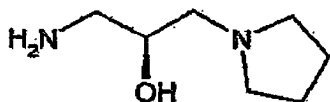
Allgemeine Beschreibung beispielhaft erläutert für (R)-1-Azido-3-pyrrolidin-1-ylpropan-2-ol (D1).



[0101] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens von Dhanoa et al, Tet. Lett., 33 (13) S. 1725–8, (1992) hergestellt. Pyrrolidin (0,41 ml; 5 mmol) wurde zu einer Suspension aus Kaliumhydrid (35% in Mineralöl) (630 mg; 5,5 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (20 ml) unter Argon gegeben. Nach 2 h langem Rühren wurde eine Lösung aus (S)-(+)-Glycidylsilylat (1,19 g; 4,6 mmol) in wasserfreiem THF (5 ml) über 2 Minuten hinweg zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann durch Kieselgur filtriert und mit THF gewaschen. Schließlich wurde das Gemisch unter verringertem Druck auf ungefähr ein Viertel des Originalvolumens konzentriert (n. b. man verwende ein kaltes Wasserbad – flüchtiges Produkt). Die so erhaltene THF-Lösung des rohen Epoxids wurde mit Lithiumazid (20% Lösung in Wasser) (5 äq; 6,2 ml) behandelt, dann über Nacht bei 70° erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde unter verringertem Druck eingedampft und der Rückstand mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung behandelt und in Ethylacetat ($\times 2$) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter verringertem Druck zu einem hellbraunen Öl eingedampft. Gereinigt wurde durch Säulenchromatographie, wobei mit Methanol/Dichlormethan (2,5%, 4%) eluiert wurde, um das reine Hydroxyazid als ein blass oranges Öl zu ergeben (168 mg, 21% über zwei Schritte). MH^+ 171.

Beschreibung 2

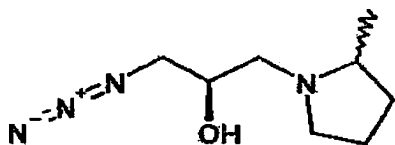
Allgemeine Beschreibung, beispielhaft erläutert für (S)-1-Amino-3-pyrrolidin-1-ylpropan-2-ol (D2)



[0102] Eine Lösung aus (R)-1-Azido-3-pyrrolidin-1-ylpropan-2-ol (D1) (168 mg; 0,988 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei Atmosphärendruck und Umgebungstemperatur über Nacht über Pearlmans-Katalysator (130 mg) hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Kieselgur entfernt und das Filtrat unter verringertem Druck eingedampft, um die Titelverbindung als ein klares farbloses Öl zu erbringen (130 mg; 91%).

Beschreibung 3

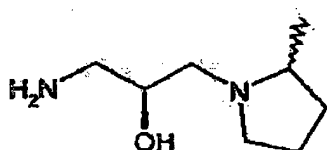
(R)-1-Azido-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D3)



[0103] Die Titelverbindung wurde aus 2-Methylpyrrolidin (430 mg; 5,06 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (119 mg; 14% über 2 Schritte). MH^+ 185. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,86-3,78 (m, 1H), 3,4-3,31 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,03-2,57 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,2-2,11 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

Beschreibung 4

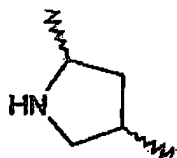
(S)-1-Amino-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D4).



[0104] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D3) (119 mg; 0,646 mol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens erhalten (80 mg; 78%) MH^+ 159.

Beschreibung 5

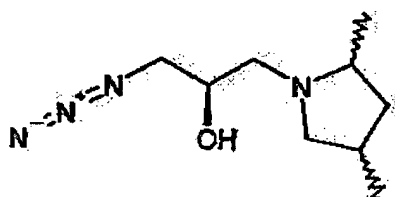
2,4-Dimethylpyrrolidin (D5)



[0105] Die Titelverbindung wurde durch das Verfahren von DeJong und Wibaut, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 49 S., 237-46 (1930) hergestellt. Eine Lösung aus 2,4-Dimethylpyrrol (10 g; 0,105 mol) in Eisessig (500 ml) wurde bei Atmosphärendruck und Umgebungstemperatur über Platinoxid (2 g) hydriert. Nach 4 h wurden weitere 2 g Platinoxid zugegeben und die Umsetzung über Nacht fortgeführt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, und das so erhaltene Filtrat wurde mit Kaliumhydroxidpellets stark basisch gemacht (unter Zugabe von Eis und externer Trockeneis/Acetonkühlung). Das Produkt wurde durch Dampfdestillation der basischen Lösung, gefolgt von Extraktion mit Diethylether, erhalten. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter verringertem Druck eingedampft (n. b. man verwendet ein kaltes Wasserbad – flüchtiges Produkt), um das Rohprodukt zurückzulassen, welches weiter durch Kolben-zu-Kolbendestillation als ein klares, farbloses Öl gereinigt wurde. (5 g; 48%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,2-3,1 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,56-2,5 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,88-0,79 (m, 1H).

Beschreibung 6:

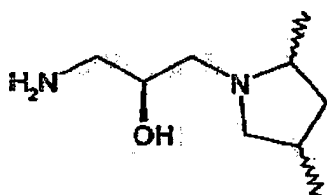
(R)-1-Azido-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D6)



[0106] Die Titelverbindung wurde aus 2,4-Dimethylpyrrolidin (D5) (193 mg; 1,94 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (91 mg; 26% über 2 Schritte) MH⁺ 199.

Beschreibung 7:

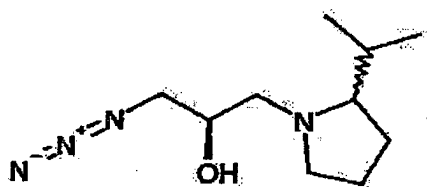
(S)-1-Amino-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D7)



[0107] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D6) (91 mg, 0,459 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (69 mg; 87%). MH⁺ 173.

Beschreibung 8

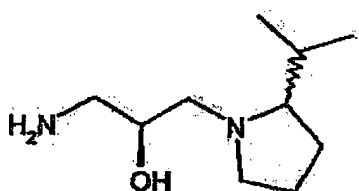
(R)-1-Azido-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D8)



[0108] Die Titelverbindung wurde aus 2-Isopropylpyrrolidin (565 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (379 mg; 39% über 2 Schritte). MH⁺ 213.

Beschreibung 9

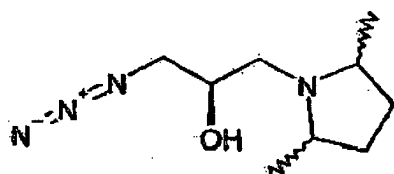
(S)-1-Amino-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D9)



[0109] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D8) (379 mg; 1,78 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (303 mg; 91%).

Beschreibung 10

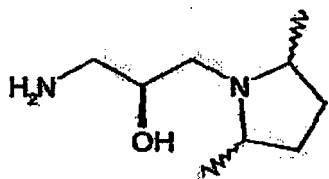
(R)-1-Azido-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D10)



[0110] Die Titelverbindung wurde aus 2,5-Dimethylpyrrolidin (495 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (185 mg; 20% über 2 Schritte). MH⁺ 199.

Beschreibung 11

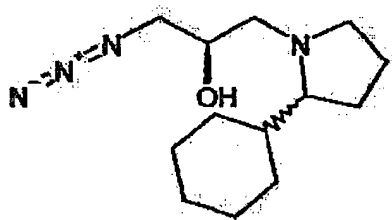
(S)-1-Amino-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D11)



[0111] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D10) (185 mg; 0,93 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (145 mg; 90%).

Beschreibung 12

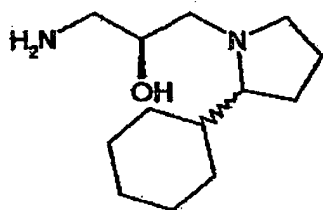
(R)-1-Azido-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D12)



[0112] Die Titelverbindung wurde aus 2-Cyclohexylpyrrolidin (1,0 g; 6,54 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (220 mg; 15% über 2 Schritte). MH^+ 253.

Beschreibung 13

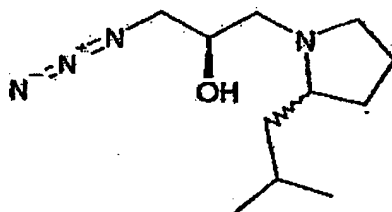
(S)-1-Amino-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D13)



[0113] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D12) (220 mg; 0,873 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (177 mg; 90%). MH^+ 227.

Beschreibung 14

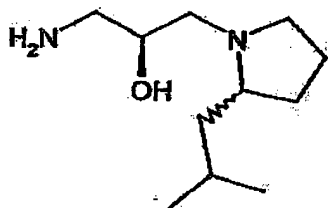
(R)-1-Azido-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D14)



[0114] Die Titelverbindung wurde aus 2-Isobutylpyrrolidin (700 mg; 5,5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (369 mg; 33% über 2 Schritte). MH^+ 227.

Beschreibung 15

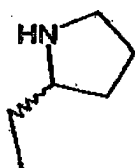
(S)-1-Amino-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D15)



[0115] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D14) (369 mg; 1,6 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (302 mg; 92%). MH^+ 201.

Beschreibung 16

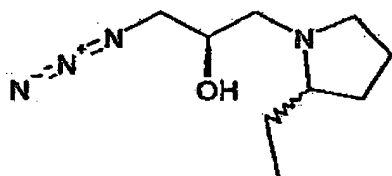
2-Ethylpyrrolidin (D16)



[0116] Die Titelverbindung wurde aus 2-Ethylpyrrol (2,0 g; 0,021 mol) unter Verwendung des in Beschreibung 5 umrissenen Verfahrens hergestellt (525 mg; 25%). MH^+ 100.

Beschreibung 17

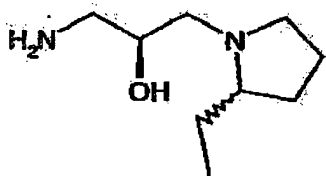
(R)-1-Azido-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D17)



[0117] Die Titelverbindung wurde aus 2-Ethylpyrrolidin (D16) (525 mg; 5,3 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (82 mg; 8% über 2 Schritte).

Beschreibung 18

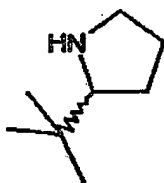
(S)-1-Amino-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D18)



[0118] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D17) (82 mg; 0,414 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (65 mg; 91%).

Beschreibung 19

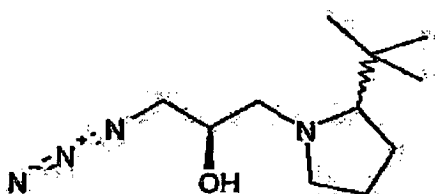
2-tert-Butylpyrrolidinhydrochlorid (D19)



[0119] Zu einer Lösung aus 5-tert-Butyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (hergestellt aus 2-Pyrrolidon unter Verwendung des Verfahrens von Mundy et al, J. Org. Chem., 39, (13) S. 1963, 1974) (200 mg; 1,6 mmol) in Methanol (10 ml) wurde Natriumborhydrid portionsweise gegeben (121 mg; 3,2 mmol), und die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 2 h lang gerührt. 1,0 M etherisches HCl (5 ml) wurde portionsweise zugegeben, und das Gemisch wurde 1 h lang gerührt. Der weiße Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und die organische Phase wurde unter verringertem Druck entfernt, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver zu ergeben (128 mg; 49%). MH^+ 128. 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ : 3,35-3,2 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

Beschreibung 20

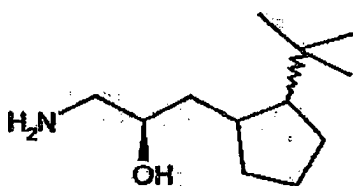
(R)-1-Azido-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D20)



[0120] Die Titelverbindung wurde aus 2-tert-Butylpyrrolidinhydrochlorid (D19) (817 mg, 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (n. b. 2,6 Äquivalente von Kaliumhydrid wurden verwendet) (282 mg; 27% über 2 Schritte). MH^+ 227.

Beschreibung 21

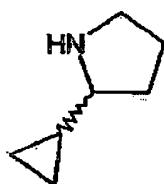
(S)-1-Amino-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D21)



[0121] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D20) (282 mg; 1,25 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (112 mg; 45%). MH^+ 201.

Beschreibung 22

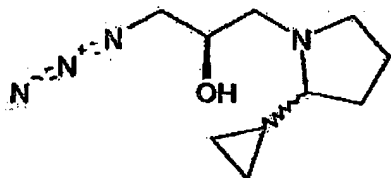
2-Cyclopropylpyrrolidinhydrochlorid (D22)



[0122] Die Titelverbindung wurde aus 5-Cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (hergestellt aus 2-Pyrrolidon unter Verwendung des Verfahrens von Mundy et al, J. Org. Chem., 39, (13) S. 1963, 1974) (1,4 g; 12,8 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 19 umrissenen Verfahrens hergestellt (1,54 g; 81%). MH^+ 112.

Beschreibung 23

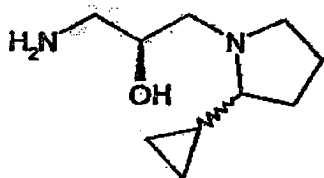
(R)-1-Azido-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D23)



[0123] Die Titelverbindung wurde aus 2-Cyclopropylpyrrolidinhydrochlorid (D22) (1,54 g; 0,01 mol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (n. b. 2,6 Äquivalente von Kaliumhydrid wurden verwendet) (420 mg; 21% über 2 Schritte). MH^+ 211.

Beschreibung 24

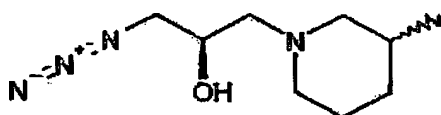
(S)-1-Amino-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D24)



[0124] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D23) (420 mg; 20 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (336 mg; 91%). MH^+ 185.

Beschreibung 25

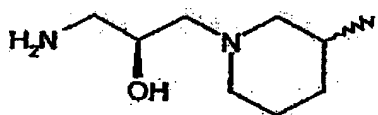
(R)-1-Azido-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D25)



[0125] Die Titelverbindung wurde aus 3-Methylpiperidin (0,5 g; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (404 mg; 44% über 2 Schritte). MH^+ 199.

Beschreibung 26

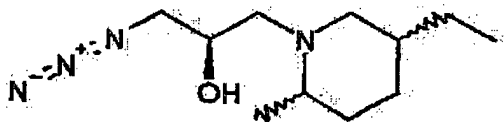
(S)-1-Amino-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D26)



[0126] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D25) (404 mg; 2,04 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (310 mg; 88%). MH^+ 173.

Beschreibung 27

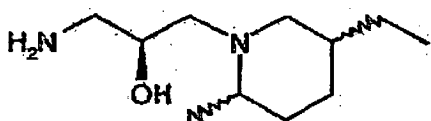
(R)-1-Azido-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D27)



[0127] Die Titelverbindung wurde aus 5-Ethyl-2-methylpiperidin (635 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (244 mg; 23% über 2 Schritte). MH^+ 227.

Beschreibung 28

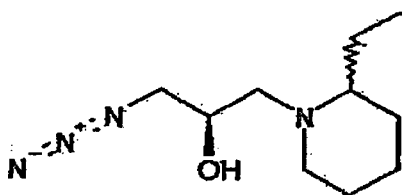
(S)-1-Amino-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D28)



[0128] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D27) (244 mg; 0,108 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (140 mg; 65%).

Beschreibung 29

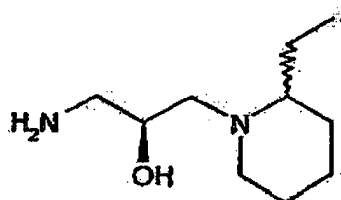
(R)-1-Azido-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D29)



[0129] Die Titelverbindung wurde aus 2-Ethylpiperidin (0,67 ml; 5,05 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (255 mg; 26% über 2 Schritte). MH^+ 213.

Beschreibung 30

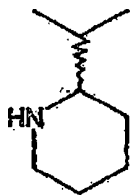
(S)-1-Amino-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D30)



[0130] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D29) (255 mg; 1,2 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (188 mg; 84%). MH^+ 187.

Beschreibung 31

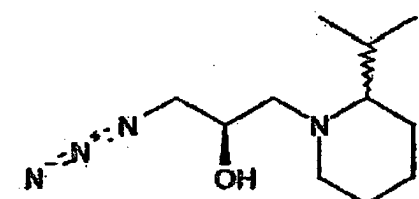
2-Isopropylpiperidin (D31)



[0131] Die Titelverbindung wurde aus 2-Isopropylpyridin (10 g; 0,083 mol) unter Verwendung des in Beschreibung 5 umrissenen Verfahrens hergestellt (7,3 g; 70%). MH^+ 128.

Beschreibung 32

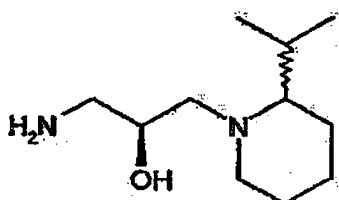
(R)-1-Azido-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D32)



[0132] Die Titelverbindung wurde aus 2-Isopropylpiperidin (D31) (641 mg; 5,05 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (80 mg; 8% über 2 Schritte). MH^+ 227.

Beschreibung 33

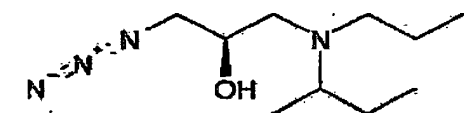
(S)-1-Amino-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D33)



[0133] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D32) (80 mg; 0,353 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (50 mg; 71%).

Beschreibung 34

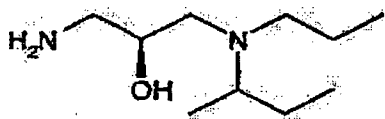
(R)-Azido-(sec-butylpropylamino)propan-2-ol (D34)



[0134] Die Titelverbindung wurde aus N-n-Propyl-N-sec-butylamin (575 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (133 mg; 14% über 2 Schritte). MH^+ 215.

Beschreibung 35

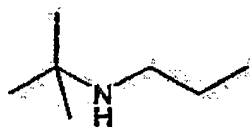
(S)-Amino-(sec-butylpropylamino)propan-2-ol (D35)



[0135] Die Titelverbindung wurde aus (R)-Azido-(sec-butylpropylamino)propan-2-ol (D34) (133 mg; 0,62 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (79 mg; 68%). MH^+ 189.

Beschreibung 36

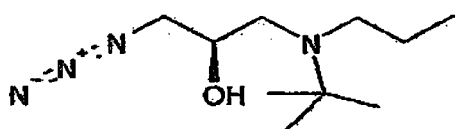
tert-Butylpropylamin (D36)



[0136] Eine Lösung aus tert-Butylamin (12,28 g; 0,168 mol) und n-Propylbromid (10,34 g; 0,084 mol) in N,N-Dimethylformamid (30 ml) wurde unter sanftem Rückfluss über Nacht erhitzt. Beim Kühlen kristallisierte das Rohprodukt als das Hydrobromidsalz aus und wurde mit Diethylether verrieben und filtriert, um einen weißen kristallinen Feststoff zu geben (11,45 g; 70%). Das Salz wurde durch Lösen in 15% wässr. Natriumhydroxidlösung und Entfernen der oberen öligen Schicht in die freie Base überführt. Kolben-zu-Kolbendestillation gab das reine Produkt als ein farbloses Öl. 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ : 2,49 (t, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,1 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Beschreibung 37

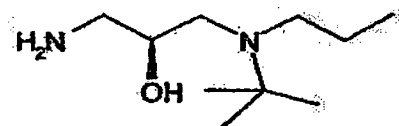
(R)-Azido-(tert-butylpropylamino)propan-2-ol (D37)



[0137] Die Titelverbindung wurde aus tert-Butylpropylamin (D36) (632 mg; 5,5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (40 mg; 4% über 2 Schritte).

Beschreibung 38

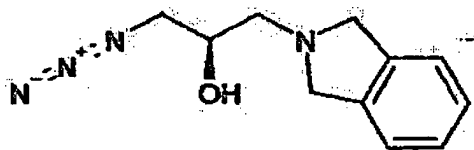
(S)-Amin-(tert-butylpropylamino)propan-2-ol (D38)



[0138] Die Titelverbindung wurde aus (R)-Azido-(tert-butylpropylamino)propan-2-ol (D37) (40 mg; 0,187 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (32 mg; 91%). MH^+ 189.

Beschreibung 39

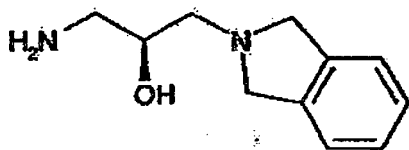
(R)-1-Azido-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)propan-2-ol (D39)



[0139] Die Titelverbindung wurde aus 2,3-Dihydro-1H-isindol (595 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (484 mg; 48% über 2 Schritte). MH^+ 219.

Beschreibung 40

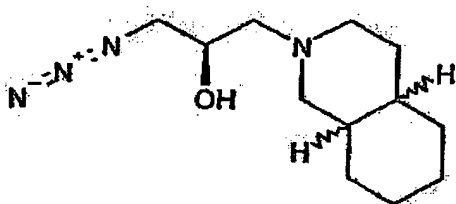
(S)-1-Amino-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)propan-2-ol (D40)



[0140] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)propan-2-ol (D39) (484 mg; 2,2 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (396 mg; 93%). MH^+ 193.

Beschreibung 41

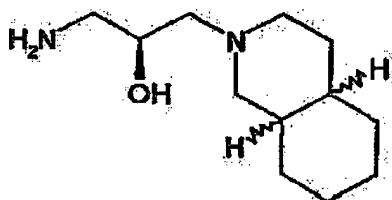
(R)-1-Azido-3-(octahydroisochinolin-1-yl)propan-2-ol (D41)



[0141] Die Titelverbindung wurde aus Decahydroisochinolin (695 mg; 5 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (336 mg; 31% über 2 Schritte). MH^+ 239.

Beschreibung 42

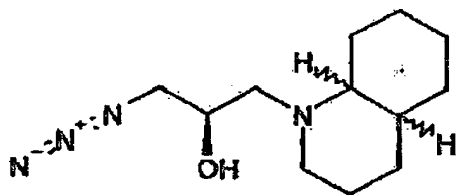
(S)-1-Amin-3-(octahydroisochinolin-1-yl)propan-2-ol (D42)



[0142] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(octahydroisochinolin-1-yl)propan-2-ol (D41) (336 mg; 1,41 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (267 mg; 89%). MH^+ 213.

Beschreibung 43

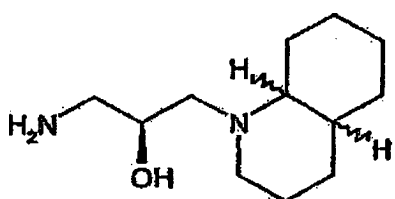
(R)-1-Azido-3-(octahydrochinolin-1-yl)propan-2-ol (D43)



[0143] Die Titelverbindung wurde aus Decahydrochinolin (910 mg; 6,54 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (346 mg; 25% über 2 Schritte). MH^+ 239.

Beschreibung 44

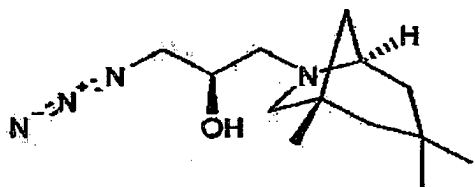
(S)-1-Amino-3-(octahydrochinolin-1-yl)propan-2-ol (D44)



[0144] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-(octahydrochinolin-1-yl)propan-2-ol (D43) (346 mg; 1,45 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (288 mg; 93%). MH^+ 213.

Beschreibung 45

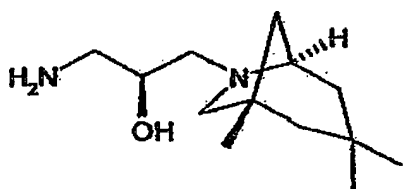
(R)-1-Azido-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propan-2-ol (D45)



[0145] Die Titelverbindung wurde aus (1S,5R)-1,3,3-Trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan (0,857 ml; 5,05 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (213 mg; 18% über 2 Schritte). MH^+ 253.

Beschreibung 46

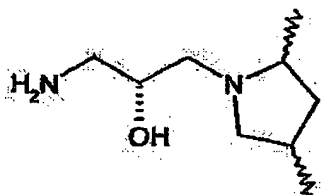
(S)-1-Amino-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propan-2-ol (D46)



[0146] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Azido-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-yl)propan-2-ol (D45) (213 mg; 0,845 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (153 mg; 80%). MH^+ 227.

Beschreibung 47

(R)-1-Amino-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D47)



[0147] Die Titelverbindung wurde aus 2,4-Dimethylpyrrolidin (193 mg; 1,94 mmol) und (R)-(-)-Glycidylsilylat (460 mg; 1,77 mmol) unter Verwendung der in den Beschreibungen 1 und 2 umrissenen Verfahren hergestellt (71 mg; 23% über 3 Schritte). MH^+ 173.

Beschreibung 48

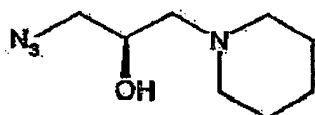
1-(R)-1-Oxiranylmethyl-Piperidin (D48)



[0148] Kaliumhydrid (527 mg; 30% in Öl) wurde in einen Ofen-getrockneten 3-Halskolben gewogen und THF (5 ml) unter einer Atmosphäre aus Argon zugegeben. Eine Lösung aus Piperidin (0,44 ml) in THF (5 ml) wurde zu der gerührten Suspension gegeben. Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur 2 h lang unter einer Atmosphäre aus Argon gerührt. S-(-)-Glycidylsilylat (904 mg) wurde dann tropfenweise als eine Lösung in THF (5 ml) zugegeben und das Umsetzungsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde unter einer inerten Atmosphäre durch Celite™ filtriert und die Flüssigkeit im Vakuum auf das halbe Volumen reduziert, m/z (API⁺) 142 [MH^+].

Beschreibung 49

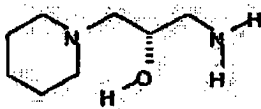
(R)-1-Azido-3-Piperidin-1-yl-Propan-2-ol (D49)



[0149] Zu der Produktlösung aus Beschreibung 48 wurde Lithiumazid (5,34 ml; 20% Lösung in Wasser) gegeben und das Umsetzungsgemisch bei 70°C über Nacht erhitzt. Das THF wurde dann im Vakuum entfernt und die Lösung zwischen EtOAc und einer $NaHCO_3$ -Lösung aufgeteilt. Die organischen Bestandteile wurden gesammelt, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten aus 0–10% [9:1 MeOH: NH_3] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl (348 mg) erhalten, m/z (API⁺) 185 [MH^+].

Beschreibung 50

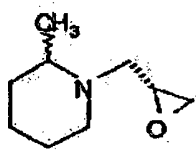
(S)-1-Amino-3-piperidin-1-yl-propan-2-ol (D50)



[0150] (R)-1-Azido-3-piperidin-1-yl-propan-2-ol (340 mg) wurde in Ethanol (25 ml) gelöst und bei 50 psi und Raumtemperatur in Gegenwart von 10% Pd/C-Katalysator (350 mg) hydriert. Nach 2 h wurde das Umsetzungsgemisch filtriert und eingedampft. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (117 mg), m/z (API⁺) 159 [MH^+].

Beschreibung 51

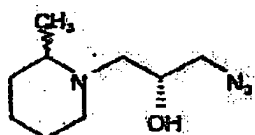
(2R,S)-Methyl-1-[(R)-oxiranylmethyl]piperidin (D51)



[0151] Kaliumhydrid (527 mg; 30% in Öl) wurde in einen Ofen-getrockneten 3-Halskolben gewogen und während der Zugabe einer Lösung aus (2R,S)-Methylpiperidin (0,52 ml) in THF (5 ml) in THF (5 ml) unter einer inerten Atmosphäre gerührt. Die Umsetzungslösung wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. S-(–)-Glycidylnosylat (904 mg) wurde dann tropfenweise als eine Lösung in THF (5 ml) zugegeben und die Umsetzungslösung bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde unter einer inerten Atmosphäre durch Celite™ filtriert und die organische Lösung auf das halbe Volumen bei verringertem Druck verringert, m/z 156 (API⁺) [MH⁺].

Beschreibung 52

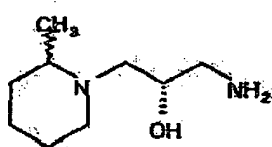
1-Azido-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]-propan-(2R)-ol (D52)



[0152] Zu der Produktlösung aus Beschreibung 51 wurde Lithiumazid gegeben (5,34; ml, 20% Lösung in Wasser) und das Umsetzungsgemisch bei 70°C 16 Stunden lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann bei verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und einer NaHCO₃-Lösung aufgeteilt. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (326 mg), m/z 199 (API⁺) [MH⁺].

Beschreibung 53

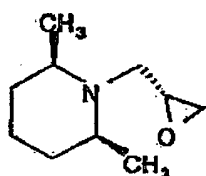
1-Amino-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]-propan-(2S)-ol (D53)



[0153] 1-Azido-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]-propan-(2R)-ol (320 mg) wurde in EtOH (25 ml) gelöst und bei 50 psi und Raumtemperatur in Gegenwart von 10% Pd/C-Katalysator (350 mg) hydriert. Nach 2 h wurde das Umsetzungsgemisch filtriert und eingedampft. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (215 mg), m/z 173 (API⁺) [MH⁺].

Beschreibung 54

(2R,6S)-Dimethyl-1-[(R)-oxiranylmethyl]piperidin (D54)

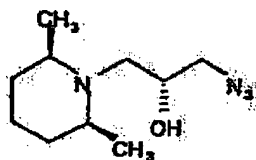


[0154] Kaliumhydrid (860 mg; 30% in Öl) wurde in einen Ofen-getrockneten 3-Halskolben gewogen und wäh-

rend der Zugabe einer Lösung aus (2R,6S)-Dimethylpiperidin (0,75 ml) als eine Lösung in THF (5 ml) in THF (5 ml) unter einer inerten Atmosphäre gerührt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. S(-)-Glycidylnosylat (1,13 g) wurde dann tropfenweise als eine Lösung in THF (5 ml) zugegeben und (ins Umsetzungsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde durch Celite™ unter einer inerten Atmosphäre filtriert und die organische Lösung auf das halbe Volumen bei verringertem Druck eingedampft, m/z 170 (API⁺) [MH⁺].

Beschreibung 55

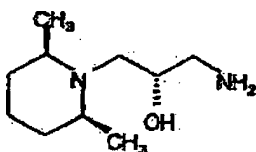
(R)-1-Azido-3-[(2R,6S)dimethylpiperidin-1-yl]propan-2-ol (D55)



[0155] Zu der Produktlösung aus Beschreibung 54 wurde Lithiumazid gegeben (5,63 ml, 20% Lösung in Wasser) und das Umsetzungsgemisch bei 70°C über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum eingedampft und die Lösung zwischen EtOAc und einer NaHCO₃-Lösung aufgeteilt. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (80 mg), m/z 213 (API⁺) [MH⁺].

Beschreibung 56

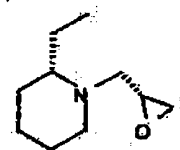
(S)-1-Amino-3-[(2R,6S)dimethylpiperidin-1-yl]-propan-2-ol (D56)



[0156] (R)-1-Azido-3-[(2R,6S)dimethylpiperidin-1-yl]propan-2-ol (80 mg) wurde in Ethanol (25 ml) gelöst und bei 50 psi und Raumtemperatur in Gegenwart von 10% Pd/C-Katalysator (80 mg) hydriert. Nach 2 h wurde das Umsetzungsgemisch filtriert und eingedampft. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (80 mg).

Beschreibung 57

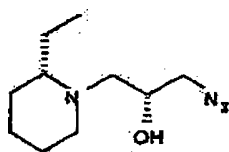
(2S)-Ethyl-1-[(R)-oxiranylmethyl]piperidin (D57)



[0157] (S)-(+)-2-Ethylpiperidinhydrochlorid (1,00 g, 6,69 mmol) (hergestellt durch das Verfahren von J. Cymerman Craig und A. R. Pinder, J. Org. Chem., 1971, 36 (23), 3648) wurde portionsweise zu einer gerührten Suspension aus Kaliumhydrid (2,05 g, 30% in Öl, 15,39 mmol) in trockenem THF (45 ml) unter Argon bei Raumtemperatur gegeben. Die Suspension wurde weitere zwei Stunden lang gerührt. Eine Lösung aus dem (S)-Glycidylnosylat (1,73 g, 6,69 mmol) in trockenem THF (10 ml) wurde dann tropfenweise zugegeben und das so erhaltene Gemisch über Nacht gerührt. Die Suspension wurde durch Celite™ filtriert und das Filtrat auf das halbe Volumen unter verringertem Druck eingedampft, um eine Lösung aus der Titelverbindung zu erbringen.

Beschreibung 58

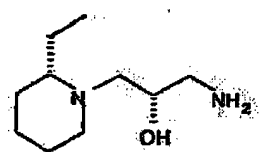
1-Azido-3-[(2S)-ethylpiperidin-1-yl]-propan-(2R)-ol (D58)



[0158] Eine 20% Lösung aus Lithiumazid in Wasser (8,2 ml, 33,4 mmol) wurde zu der Lösung des Produkts aus Beschreibung 57 gegeben und das Gemisch bei 70° über Nacht gerührt. Die gekühlte Lösung wurde unter verringertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit weiterer gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels gab ein Öl, welches auf Silicagel chromatographiert wurde. Eine Elution mit CHCl₃, gefolgt von 10% MeOH in CDCl₃ ergab das Titelprodukt als ein gelbes Öl (500 mg, 35%). ¹H NMR δ (CHCl₃) 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,69 (9H, überlappendes m), 2,1-2,25 (2H, überlappendes m), 2,71 (1H, dd, J = 12,4 und 10,4 Hz), 2,93 (1H, m), 3,19 (1H, dd, J = 12,8 und 5,6 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 12,8 und 4,0 Hz), 3,85 (1H, m) ppm.

Beschreibung 59

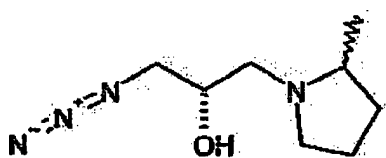
1-Amino-3-[(2S)-ethylpiperidin-1-yl]-propan-(2S)-ol (D59)



[0159] 3 Stunden lange Hydrierung des Azids aus Beschreibung 58 (500 mg, 2,36 mmol) über 10% Palladium auf Kohle (100 mg) in Methanol (25 ml) bei Umgebungstemperatur und -druck und anschließende Entfernung des Katalysators durch Filtration durch Celite gab, nach Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck, das rohe Amin (2,36 mmol), welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beschreibung 60

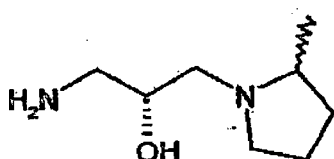
(S)-1-Azido-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D60)



[0160] Die Titelverbindung wurde aus 2-Methylpyrrolidin (155 mg; 1,82 mmol) und (R)-(-)-Glycidylinosylat (429 mg; 1,6 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 1 umrissenen Verfahrens hergestellt (76 mg; 25% über zwei Schritte). MH⁺ 185.

Beschreibung 61

(R)-1-Amino-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D61)

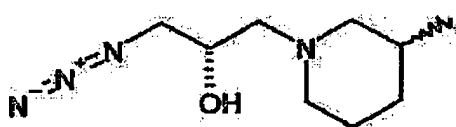


[0161] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Azido-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D60) (63 mg; 0,34

mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (50 mg; 92%). MH^+ 159.

Beschreibung 62

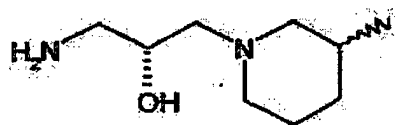
(S)-1-Azido-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D62)



[0162] Die Titelverbindung wurde aus 3-Methylpiperidin (366 mg; 3,7 mmol) und (R)-(-)-Glycidylsilylat (871 mg; 3,4 mmol) unter Verwendung der in Beschreibung 1 umrissenen Verfahren hergestellt (220 mg; 33% über zwei Schritte).

Beschreibung 63

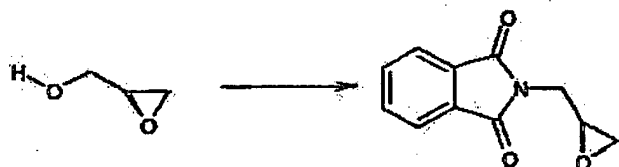
(R)-1-Amin-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D63)



[0163] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Azido-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D62) (160 mg; 0,81 mmol) unter Verwendung des in Beschreibung 2 umrissenen Verfahrens hergestellt (130 mg; 94%).

Beschreibung 64

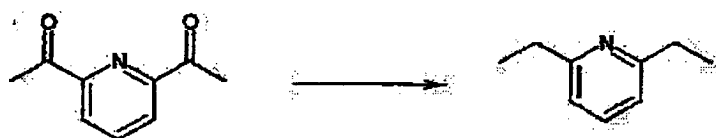
2-Oxiranylmethyl-isoindol-1,3-dion (D64)



[0164] Zu einer gerührten Lösung aus Phthalimid (735 mg) in THF (30 ml) wurde Triphenylphosphin (1,310 g) und (S)-Glycidol (0,38 ml) gegeben. Diese Lösung wurde für die tropfenweise Zugabe von Diethylazodicarboxylat (0,8 ml) unter Verwendung eines externen Eisbades gekühlt. Das Umsetzungsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann konzentriert und in Ethylether 2 h lang gerührt. Ein weißer Niederschlag wurde filtriert und Flüssigkeit wurde eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit Ethylacetat/Hexan (1:1) eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten (815 mg), m/z 204 $[MH^+]$.

Beschreibung 65

2,6-Diethylpyridin (D65)



[0165] 2,6-Diacetylpyridin (2 g) wurde in Diethylenglycol (50 ml) mit Hydrazinmonohydrat (3,6 ml) gelöst. Das Umsetzungsgemisch wurde bei 170 °C 30 min lang erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann für die Zugabe von Kaliumhydroxid (3,1 g) auf Raumtemperatur abgekühlt, dann bei 200 °C 2 h lang erhitzt, als das Umsetzungsgemisch seine gesamte Farbe verlor. Das Umsetzungsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, die organischen Verbindungen

vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um das gewünschte Produkt zu geben (1,5 g, 93%), δ_{H} (CDCl_3) 1,29 (6H, t, J 7,6 Hz), 2,76-2,82 (4H, q, J 7,6 Hz), 6,96 (2H, d, J 7,6 Hz), 7,50 (1H, t, J 7,6 Hz).

Beschreibung 66

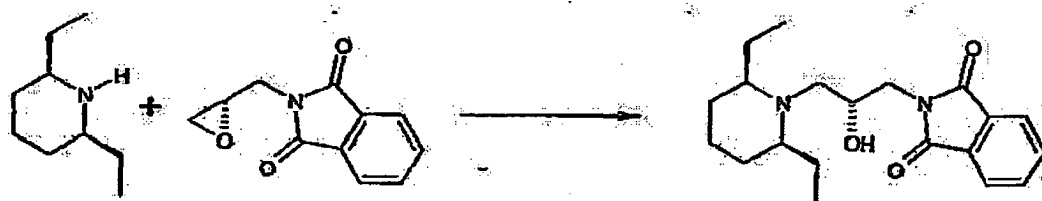
2,6-Diethylpiperidin (D66)



[0166] 2,6-Diethylpyridin (D65) wurde in Essigsäure mit Platinoxid über Nacht hydriert. Das Umsetzungsgemisch wurde durch Celite filtriert, mit einer kleinen Menge AcOH gewaschen und mit KOH und K_2CO_3 auf pH 9 basisch gemacht. Die Emulsion wurde mit Diethylether extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um das gewünschte Produkt zu geben (1 g, 70%), δ_{H} (CDCl_3) 0,91 (6H, m), 1,06 (2H, m), 1,41 (1H, m), 1,44 (4H, m), 1,68 (2H, m), 1,70 (1H, m), 2,44 (2H, m).

Beschreibung 67

2-[(R)-3-(2,6-Diethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-isoindol-1,3-dion (D67)



[0167] 2,6-Diethylpiperidin (D66) (1 g) und 2-Oxiranylmethylisoindol-1,3-dion (D64) (1,4 g) wurden zusammen bei 70°C über Nacht erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde das rohe Gemisch über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH: NH_3] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (90 mg), m/z 345 [MH^+].

Beschreibung 68

(S)-1-Amino-3-(2,6-diethylpiperidin-1-yl)-propan-2-ol (D68)



[0168] 2-[(R)-3-(2,6-Diethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-isoindol-1,3-dion (D67) (90 mg) wurde in Ethanol (2 ml) mit Hydrazinmonohydrat (0,06 ml) über Nacht gerührt. Ein weißer Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und Flüssigkeit wurde eingedampft. Das die Titelverbindung enthaltende rohe Gemisch (70 mg) wurde ohne Reinigung weitergeführt.

Beschreibung 69

2-[(R)-3-[(2R,6S)-Dimethylpiperidin-1-yl]-2-hydroxy-propyl]-isoindol-1,3-dion (D69)



[0169] 2,6-Dimethylpiperidin wurde mit 2-Oxiranylmethylisoindol-1,3-dion (D64) durch das Verfahren von Beschreibung 67 umgesetzt. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten.

Beschreibung 70

(S)-1-Amino-3-[(2R,6S)-dimethylpiperidin-1-yl]-propan-2-ol (D70)



[0170] 2-[(R)-3-[(2R,6S)-Dimethylpiperidin-1-yl]-2-hydroxy-propyl]-isoindol-1,3-dion (D69) wurde mit Hydrazinhydrat gemäß dem Verfahren von Beschreibung 68 behandelt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu erbringen, welches identisch mit dem Produkt aus Beschreibung 56 war.

Beschreibung 71

Chinolin-5-sulfonylchlorid (D71)

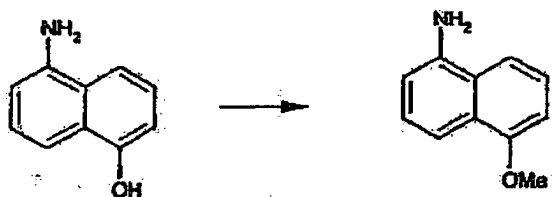


(a) Thionylchlorid (2,1 ml) wurde bei 5°C tropfenweise zu Wasser (12,5 ml) gegeben. Man ließ dieses Gemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 16 h lang. Kupfer(I)chlorid (10 mg) wurde dann zugegeben und die so erhaltene gelbe Lösung auf 0°C gekühlt.

(b) Konzentrierte Salzsäure (6,75 ml) wurde auf 0°C für die portionsweise Zugabe von 5-Aminochinolin (1 g) gekühlt. Man ließ das leichte Erwärmen zwischen den Zugaben zu, als die Umsetzung rotorange wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde das Umsetzungsgemisch auf -5°C für die tropfenweise Zugabe einer Lösung aus NaNO₂ (0,5 g) in Wasser (2 ml) gekühlt. Nach vollständiger Zugabe und bei -5°C wurde das so erhaltene Gemisch langsam zu dem gekühltem Thionylchlorid/CuCl-Gemisch aus Teil (a) gegeben. Ein Feststoff fiel aus, und das Gemisch wurde bei 0°C 1,5 h lang gerührt. Der ziegelrote Feststoff wurde filtriert und mit Wasser gewaschen (300 mg), δ_H (CDCl₃) 7,71 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,44 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,1-9,2 (2H, m).

Beschreibung 72

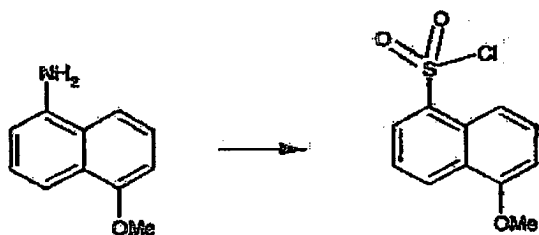
5-Methoxynaphthalin-1-ylamin (D72)



[0171] 5-Amino-1-naphthol (3,0 g) wurde in trockenem DMF (75 ml) gelöst und unter einer Atmosphäre aus Argon auf 5°C gekühlt. Natriumhydrid (0,828 g, 60% Dispersion in Öl) wurde portionsweise zu der gerührten, gekühlten Lösung über einen Zeitraum von 15 Minuten hinweg gegeben. Eine Lösung aus Methyljodid (1,17 ml) in trockenem DMF (5 ml) wurde dann tropfenweise zu der gerührten, gekühlten Suspension gegeben. Die so erhaltene Suspension wurde dann bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Die Umsetzungslösung wurde dann zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung aufgeteilt. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan stellte die reine Titelverbindung als schwarze Nadeln bereit (1,34 g), δ_{H} (d_6 -DMSO) 3,92 (3H, s), 5,61 (2H, breit s), 6,69 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,6 (1H, d).

Beschreibung 73

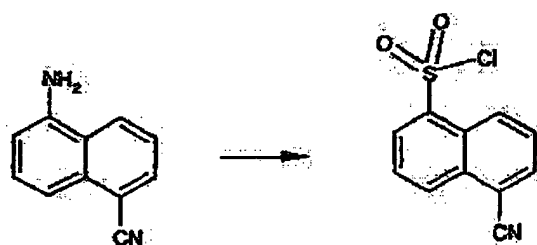
5-Methoxynaphthalin-1-sulfonylchlorid (D73)



[0172] 5-Methoxynaphthalin-1-ylamin (D72) wurde durch das Verfahren von R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121 in die Titelverbindung umgewandelt. Silicagelsäulenchromatographie, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, gab die Titelverbindung als einen blass gelben Feststoff, δ_{H} (CDCl_3) 4,09 (3H, s) 7,0 (1H, d), 7,59 (1H, t), 7,72 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,72 (1H, d).

Beschreibung 74

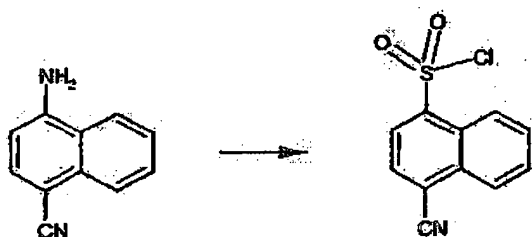
5-Cyanonaphthalin-1-sulfonylchlorid (D74)



[0173] 5-Cyanonaphthalin-1-ylamin wurde durch das Verfahren von R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121 in die Titelverbindung umgewandelt. Silicagelsäulenchromatographie, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, gab die Titelverbindung als einen blass gelben Feststoff, δ_{H} (d_6 -DMSO) 7,67-7,78 (2H, 2 × t), 8,10 (2H, d), 8,18 (1H, d), 9,21 (1H, d).

Beschreibung 75

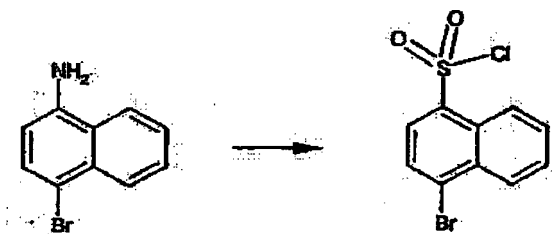
4-Cyanonaphthalin-1-sulfonylchlorid (D75)



[0174] 4-Cyanonaphthalin-1-ylamin wurde durch das Verfahren von R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121 in die Titelverbindung umgewandelt. Silicagelsäulenchromatographie, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 50% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, gab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff, δ_{H} (d_6 -DMSO) 7,70 (1H, t), 7,78 (1H, t), 8,06 (1H, d), 8,11 (2H, d), 9,0 (1H, d).

Beschreibung 76

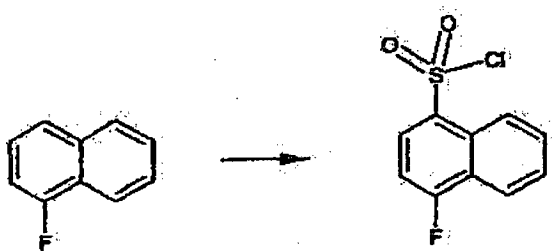
4-Bromnaphthalin-1-sulfonylchlorid (D76)



[0175] 4-Bromnaphthalin-1-ylamin wurde durch das Verfahren von R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121 in die Titelverbindung umgewandelt. Silicagelsäulenchromatographie, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, gab die Titelverbindung als einen blass orangen Feststoff δ_{H} (d_6 - CDCl_3) 7,80 (1H, t), 7,88 (1H, t), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,83 (1H, d).

Beschreibung 77

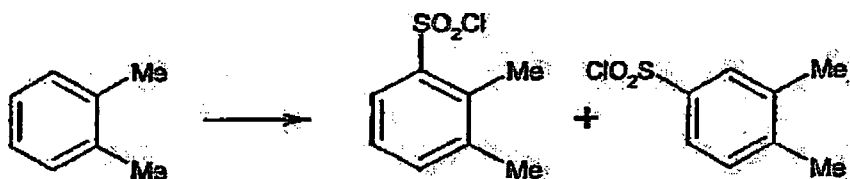
4-Fluornaphthalin-1-sulfonylchlorid (D77)



[0176] 1-Fluornaphthalin (1,262 ml) wurde über einen Zeitraum von 20 min hinweg zu einer eisgekühlten, gerührten Lösung aus Chlorsulfonsäure (2,3 ml) tropfenweise gegeben. Das Gemisch wurde zusätzliche 30 min lang bei 5°C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann auf Eis gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 10 bis 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein blass gelber Feststoff erhalten (0,86 g), δ_{H} (d_6 - CDCl_3) 7,27 (1H, dd, J 8,6, 9,1 Hz), 7,77 (1H, ddd, J 0,8, 7,2, 8,2 Hz), 7,89 (1H, ddd, J 1,3, 7,1, 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J 8,4 Hz), 8,39 (1H, dd, J 8,4, 5,1 Hz), 8,80, (1H, ddd, J 0,9, 0,9, 8,7 Hz).

Beschreibung 78

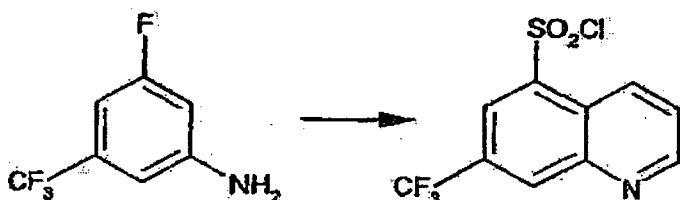
2,3-Dimethylbenzolsulfonylchlorid und 3,4-Dimethylbenzolsulphonylchlorid (D78a und D78b)



[0177] Chlorsulfonsäure (2,18 ml, 32,8 mmol) wurde bei 0° gerührt und tropfenweise mit o-Xylol (2,0 ml, 16,4 mmol), das über 20 min hinweg zugegeben wurde, behandelt. Man rührte weitere 30 min lang bei 0°, gefolgt von 3 Stunden bei Umgebungstemperatur. Man goss es auf Eis und extrahierte mit Ethylacetat. Der organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, um ein Rohprodukt zu geben, das auf Silicagel chromatographiert wurde. Elution mit Hexan gab reines 2,3-Dimethylbenzolsulfonylchlorid (D78a) als einen Feststoff (220 mg), gefolgt von gemischten Fraktionen, gefolgt von reinem 3,4-Dimethylbenzolsulfonylchlorid (D78b) als ein Öl (750 mg).

Beschreibung 79

7-Trifluormethyl-chinolin-5-sulfonylchlorid (D79)



[0178] Ein Gemisch aus 3-Fluor-5-trifluormethylanilin (5,0 g, 27,9 mmol), Glycerol (6,42 g, 69,8 mmol) und Natrium-m-nitrobenzolsulfonat (7,54 g, 33,5 mmol) wurde mit 70% Schwefelsäure (24 ml) behandelt und unter Rückfluss 2,5 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde dann gekühlt, mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit einer 50% Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Filtration durch Kieselgur gab einen Feststoff, der mit MDC gewaschen wurde. Das wässrige Filtrat wurde zwei Mal mit MDC extrahiert, und die vereinigten Extrakte/Waschungen wurden eingedampft, um ein rotes Öl zu geben (4,2 g). Dieses Gemisch aus Regioisomeren in MeOH (30 ml) wurde bei Raumtemperatur während der Zugabe von Natriummethoxid (39 mmol) in MeOH (20 ml) gerührt und dann über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das MeOH wurde unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft, um das Rohprodukt zu geben, welches auf Silicagel chromatographiert wurde. Elution mit 25% bis 50% EtOAc/Hexan gab das gewünschte 5-Methoxy-7-trifluormethylchinolin als einen blassen Feststoff (1,51 g, 34%), gefolgt vom anderen Regioisomer.

[0179] Die Methoxyverbindung (1,51 g) in 48% wässriger Bromwasserstoffsäure (15 ml) wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand zwischen 2 M Natriumhydroxid und MDC aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde auf pH 7 durch Zugabe von 5 M HCl neutralisiert und der so erhaltene Feststoff (0,97 g) durch Filtration gesammelt.

[0180] Eine Lösung aus 5-Hydroxy-7-trifluormethylchinolin (500 mg, 2,35 mmol) in trockenem DMF (15 ml) unter Argon wurde mit 60% Natriumhydrid in Öl (94 mg, 2,35 mmol) behandelt und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Dimethylthiocarbonylchlorid (377 mg, 3,05 mmol) wurde dann zugegeben und nach 15 min bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf 70°C über 30 min hinweg erhitzt und gekühlt. Es wurde mit EtOAc verdünnt und 6-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um das Rohmaterial zu ergeben, welches auf Silicagel eluiert wurde. Elution mit 20% EtOAc in Hexan gab O-(Chinoly)-dimethylthiocarbamat (650 mg, 92%).

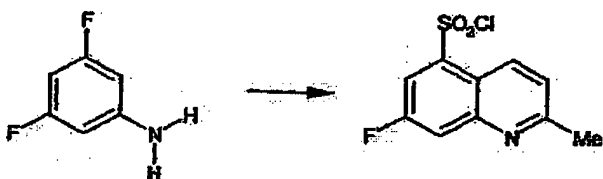
[0181] Das Thiocarbamat (650 mg) in Acetonitril (15 ml) wurde in einem verschlossenen Röhrchen mit Mikrowellenstrahlung bei 200° 4 Stunden lang erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt auf Silicagel chromatographiert, und Elution mit 20% EtOAc in Chloroform gab das S-(Chinoly)-dimethylthiocarbamat als einen gelben Feststoff (122 mg).

[0182] Eine Lösung aus dem S-(Chinolyl)-dimethylthiocarbamat (122 mg) in 90% Schwefelsäure (1,1 ml) wurde auf 100° 40 min lang erhitzt und gekühlt, mit Eis gemischt gefolgt von gesättigter NaHCO₃-Lösung und 3-mal mit MDC extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, um das rohe Disulfid als einen Gummi zu ergeben (74 mg, 81%).

[0183] Eine Suspension des Disulfids (74 mg) in Wasser (5 ml) wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt, wobei während dieser Zeit Chlor langsam durch das Gemisch geleitet wurde. Nach Alkalisigmachen mit ges. NaHCO₃ wurde das organische Material mit MDC extrahiert und eingedampft, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu geben (80 mg, 84%) δ_{H} (CDCl₃) 7,83 (1H, dd, J = 8,8 und 4,0 Hz), 8,58 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,21 (1H, d, J = 4,0 Hz) ppm.

Beschreibung 80

7-Fluor-2-methyl-chinolin-5-sulfonylchlorid (D80)



[0184] Zu 3,5-Difluoranilin (4,94 g) wurde konz. Salzsäure, gefolgt von p-Chloranil (9,4 g) und n-Butanol (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung aus Crotonaldehyd (3,25 g) in n-Butanol (5 ml) wurde langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten hinweg zugegeben, und der Rückfluss wurde weitere 20 Minuten lang fortgeführt. Nach dem Kühlen wurde das Umsetzungsgemisch durch die Zugabe von 50% Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und jegliches unlösliche Material wurde durch Filtration entfernt. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft um einen schwarzen Feststoff zu erbringen. Dieser Feststoff wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 50% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde. Das 5,7-Difluor-2-methyl-chinolin wurde als ein dunkelgrüner Feststoff erhalten (4,88 g), m/z 180 [MH].

[0185] 5,7-Difluor-2-methyl-chinolin (1,0 g) wurde in trockenem DMF (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumthiomethoxid (0,392 g) gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Lösung wurde mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde. Das gewünschte 7-Fluor-2-methyl-5-methylthio-chinolin (0,604 g) wurde als ein blass grüner Feststoff erhalten, m/z 208 [MH⁺].

[0186] 7-Fluor-2-methyl-5-methylthio-chinolin (0,350 g) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und m-Chlorperbenzoesäure (0,417 g, 70% rein) wurde portionsweise zu dieser gerührten Lösung gegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde dann bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von eluiert wurde 0 bis 100% Ethylacetat in Hexan. Das reine 7-Fluor-5-methansulfinyl-2-methyl-chinolin (0,273 g) wurde als ein weißer Feststoff erhalten, m/z 224 [MH⁺].

[0187] 7-Fluor-5-methansulfinyl-2-methyl-chinolin (0,500 g) wurde in Acetonitril (15 ml) gelöst und unter Rühren auf 5°C gekühlt, unter einer Atmosphäre aus Argon. 2,6-Lutidin (0,860 ml) wurde zugegeben, gefolgt von Trifluoressigsäureanhydrid (0,950 ml). Das Umsetzungsgemisch wurde bei 5°C 1 Stunde lang gerührt und man ließ es dann Raumtemperatur erreichen. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur eingedampft und der Rückstand auf 5°C gekühlt. Eine vorgekühlte (5°C) Lösung aus Methanol (5 ml)/Triethylamin (5 ml) wurde zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Die Lösung wurde dann bei Raumtemperatur eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Ammoniumchloridlösung aufgeteilt. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0 bis 75% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um Bis-(7-fluor-2-methyl-chinolin-5-yl)disulfid als einen blass gelben Feststoff (0,158 g), m/z 385 [MH⁺] zu erbringen.

[0188] Bis-(7-fluor-2-methyl-chinolin-5-yl)disulfid (0,205 g) wurde in Wasser suspendiert und Chlorgas wurde durch die schnell gerührte Suspension 3 Stunden lang geleitet. Während dieser Zeit änderte sich die Konsis-

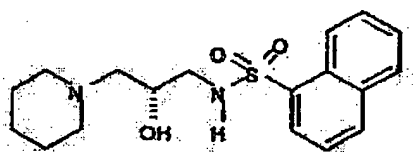
tenz der Suspension. Die so erhaltene Suspension wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die 7-Fluor-2-methylchinolin-5-sulfonsäure als einen weißen Feststoff zu erbringen (0,241 g), m/z 240 [M-H]⁻.

[0189] Die 7-Fluor-2-methyl-chinolin-5-sulfonsäure (0,510 g) wurde in Methanol (50 ml) suspendiert, und pulveriges Natriumhydroxid wurde zu der gerührten Suspension gegeben, welche bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt wurde. Die so erhaltene Lösung wurde unter verringertem Druck eingedampft und zwei Mal aus Toluol azeotropiert, um das Natriumsalz als einen weißen Feststoff zu erbringen. Dieser Feststoff wurde in Phosphoroxychlorid suspendiert und unter Rückfluss 2 Stunden lang erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Umsetzungsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und portionsweise zu einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung unter Rühren gegeben. Die so erhaltene Zweiphasenlösung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt, bis das Schäumen aufgehört hatte. Die organische Lösung wurde dann abgetrennt, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft, um das 7-Fluor-2-methyl-chinolin-5-sulfonylchlorid (D80) als einen cremefarbenen Feststoff (0,141 g) zu erbringen, δ_H ($CDCl_3$) unter anderem 2,81 (3H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,03 (1H, ddd, J = 0,5, 2,5 und 9,0 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 2,5 und 7,5 Hz), 8,95 (1H, d, 8,8 Hz) ppm.

Beispiele

Beispiel 1

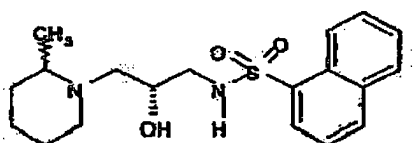
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-piperidin-1-ylpropyl]-amid (E1)



[0190] (S)-1-Amino-3-piperidin-1-ylpropan-2-ol (117 mg) wurde in Dichlormethan (6 ml) gelöst und 1-Naphthylsulfonylchlorid (185 mg) und Triethylamin (0,11 ml) wurden zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde über Nacht gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit einer $NaHCO_3$ -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (143 mg), m/z (API⁺) 349 [MH⁺].

Beispiel 2

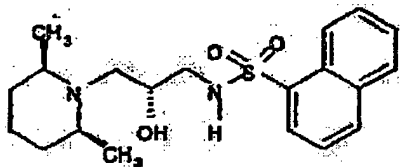
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(2R)-hydroxy-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]-propyl]-amid (E2)



[0191] 1-Amino-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]-propan-(2S)-ol (215 mg) wurde in Dichlormethan (8 ml) gelöst und 1-Naphthylsulfonylchlorid (312 mg) und Et_3N (0,2 ml) wurden zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde über Nacht gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit einer $NaHCO_3$ -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (190 mg), m/z 363 (API⁺) [MH⁺].

Beispiel 3

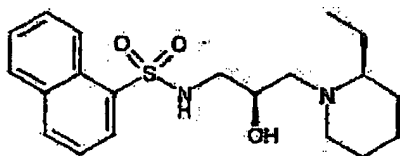
Naphthalin-1-sulfonsäure-{3-[(2R,6S)-dimethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl}-amid (E3)



[0192] (S)-1-Amino-3-[(2R,6S)dimethylpiperidin-1-yl]-propan-2-ol (80 mg) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und 1-Naphthylsulfonylchlorid (107 mg) und Et₃N (0,07 ml) wurden zu der gerührten Lösung gegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Die Umsetzungslösung wurde dann mit Dichlormethan verdünnt und mit einer NaHCO₃-Lösung, gefolgt von Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (27 mg), m/z (API⁺) 377 [MH⁺].

Beispiel 4

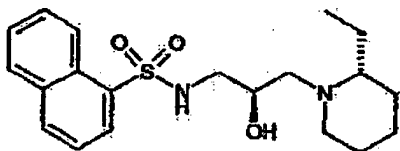
Naphthalin-1-sulfonsäure-{3-[(2S)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl}-amid (E4)



[0193] Eine gerührte Lösung des Amins (2,36 mmol) aus Beschreibung 59 in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Triethylamin (496 µl, 3,54 mmol) und 1-Naphthalinsulfonylchlorid (588 mg, 2,60 mmol) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit weiterem Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und eingedampft, um das Rohprodukt zu ergeben, welches auf Silicagel chromatographiert wurde. Gradientenelution mit (10% Ammoniak in MeOH) – Dichlormethan (4% bis 10%) gab die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (460 mg, 52%), m/z (API⁺) 377 (MH⁺), (APL⁻) 375 (M-H⁻); ¹H NMR δ (CDCl₃) 0,79 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,25-1,62 (8H, überlappendes m), 2,03-2,13 (3H, überlappendes m), 2,58 (1H, dd, J = 12,4 und 10,0 Hz), 2,80 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,8 und 5,2 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 12,8 und 4,0 Hz), 3,65 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm.

Beispiel 5

Naphthalin-1-sulfonsäure-{3-[(2R)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl}-amid (E5)

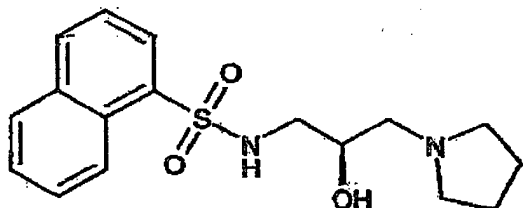


[0194] (R)-(-)-2-Ethylpiperidinhydrochlorid (hergestellt durch das Verfahren von J. Cymerman Craig und A. R. Pinder, J. Org. Chem., 1971, 36 (23), 3648) wurde wie in den Beschreibungen 57, 58, 59 und Beispiel 4 behandelt, um die Titelverbindung zu erbringen.

[0195] Silicagelsäulenchromatographie des Rohprodukts [Gradientenelution mit (10% Ammoniak in MeOH) – Dichlormethan (4% bis 10%)] gab die Titelverbindung als einen farblosen Gummi, m/z (API⁺) 377 (MH⁺), (APL⁻) 375 (M-H⁻); ¹H NMR δ (CDCl₃) 0,78 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30-1,60 (8H, überlappendes m), 2,14 (1H, dd, J = 12,8 und 10,0 Hz), 2,30 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 12,8 und 4,2 Hz), 2,54 (1H, m), 2,82 (1H, dd, J = 12,6 und 4,9 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 12,6 und 4,0 Hz), 3,57 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm.

Beispiel 6

Allgemeines Beispiel, beispielhaft erläutert für Naphthalin-1-sulfonsäure-((R)-2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amidtrifluoracetat (E6)

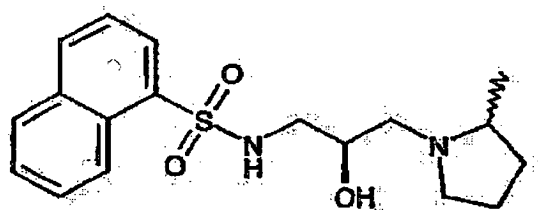


[0196] Zu einer Lösung aus Naphthalin-1-sulfonylchlorid (55 mg; 0,24 mmol) und (S)-1-Amino-3-pyrrolidin-1-ylpropan-2-ol (D2) (32 mg; 0,22 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde Amberlite IRA-93 Harz (30 mg) gegeben, und die Umsetzung wurde über Nacht geschüttelt. Das Harz wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter verringertem Druck eingedampft. Reinigung durch präparative Umkehrphasen-HPLC, wobei mit 0,1% TFA/Acetonitril und 0,1% TFA/Wasser) eluiert wurde, gab die Titelverbindung als sein TFA-Salz (24 mg; 24%). MH^+ 335.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,92 (brs, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71-7,45 (m, 3H), 6,21 (brt, 1H), 4,2-4,05 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,12-2,69 (m, 5H), 2,15-0,9 (m, 4H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 7

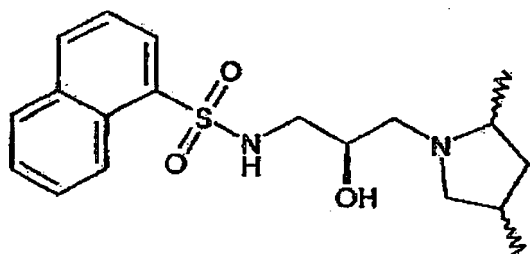
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E7)



[0197] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D4) (35 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (32 mg; 31%). MH^+ 349. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,3 (br s, 0,5H), 9,69 (br s, 0,5H), 8,6 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,29-3,79 (m, 2H), 3,42-2,78 (m, 6H), 2,25-1,69 (m, 4H), 1,42 (d, 3H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 8

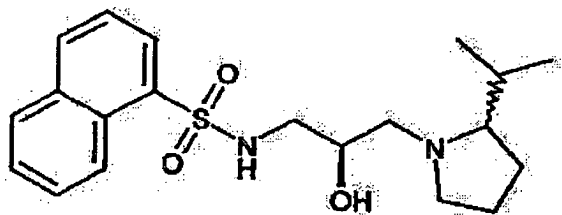
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E8)



[0198] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D7) (35 mg; 0,203 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 6 hergestellt (44 mg; 45%). MH^+ 363. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,9 (br s, 0,5H), 10,34 (br s, 0,5H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 6,04-5,89 (m, 1H), 4,4-3,96 (m, 3H), 3,4-3,1 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,42-2,3 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,11-1,02 (m, 3H). (OH nicht beobachtet).

Beispiel 9

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E9)



[0199] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D9) (41 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (28 mg; 26%). MH^+ 377. Das Gemisch aus Diastereomeren wurde unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um sowohl die schneller als auch die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu ergeben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew. > 99,8% e. e.

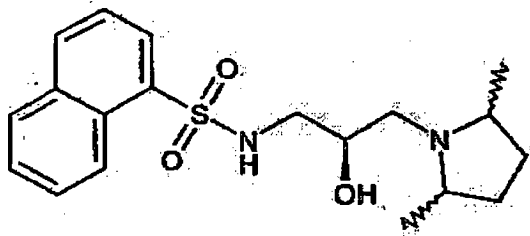
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 5,85-5,38 (brs, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,38-2,18 (m, 3H), 1,69-1,4 (m, 5H), 0,8 (d, 3H), 0,72 (m, 3H). (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew. > 99,8% ee.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 5,32-5,05 (br s, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,56 (t, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,7-1,42 (m, 5H), 0,80 (d, 3H), 0,72 (d, 3H). (OH nicht beobachtet).

Beispiel 10

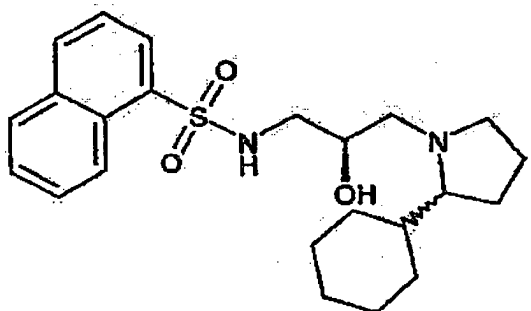
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E10)



[0200] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-propan-2-ol (D11) (32 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (41 mg; 39%). MH^+ 363. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,0 (br s, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,7-7,45 (m, 3H), 5,99 (br t, 1H), 4,24-4,0 (m, 1H), 3,35-2,9 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 2H), 2,0-1,79 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 6H). (OH nicht beobachtet).

Beispiel 11

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid (E11)



[0201] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D13) (89 mg; 0,39 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt. MH^+ 417. Das Gemisch aus Diastereomeren wurde unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um sowohl die schneller als auch die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu ergeben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew., > 99,8% ee.

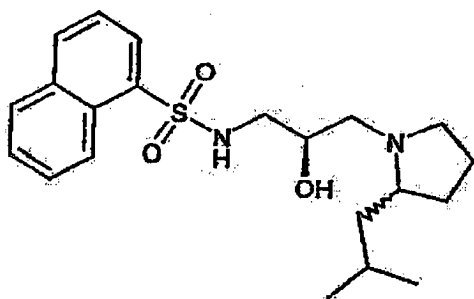
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,81-5,38 (brs, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,58-2,5 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 1,72-1,45 (m, 9H), 1,35-1,01 (m, 4H), 0,93-0,81 (m, 2H). (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 94,5% Gew./Gew., 88,9% ee.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,4-4,91 (br s, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 3,0-2,94 (m, 1H), 2,88-2,8 (m, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,75-1,45 (m, 9H), 1,34-1,03 (m, 4H), 0,96-0,82 (m, 2H). (OH nicht beobachtet).

Beispiel 12

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propyl]amid (E12)



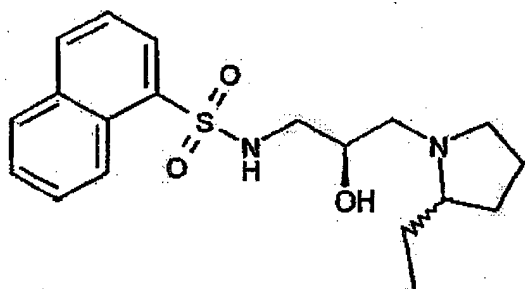
[0202] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D15) (151 mg; 0,76 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt. MH^+ 391. Das Gemisch aus Diastereomeren wurde unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um sowohl die schneller als auch die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu ergeben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit 98,3% Gew./Gew., 96,7% ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,53 (dt, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,47-2,24 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H) (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 99,1% Gew./Gew., 98,2% ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,53 (dt, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,69 (t, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 1H), 1,44-1,22 (m, 3H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (d, 3H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 13

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E13)



[0203] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D18) (65 mg, 0,378 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (29 mg; 21%). MH^+ 363. Das

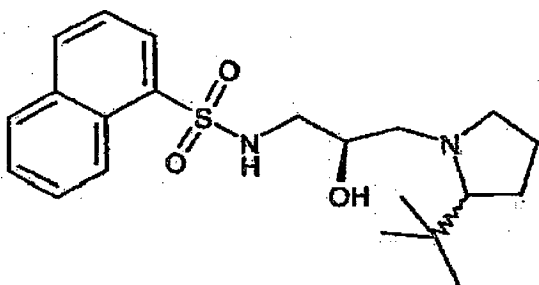
Gemisch aus Diastereomeren wurde unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um die schneller und die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu geben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit 97,5% Gew./Gew., 95% ee.

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew., > 99,8% ee.

Beispiel 14

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E14)



[0204] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D21) (56 mg; 0,28 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (17,6 mg; 16%). MH^+ 391. 1H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,45 (brs, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,98-5,81 (m, 1H), 4,49-4,04 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,25-2,94 (m, 5H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,05 (s, 9H) (OH nicht beobachtet).

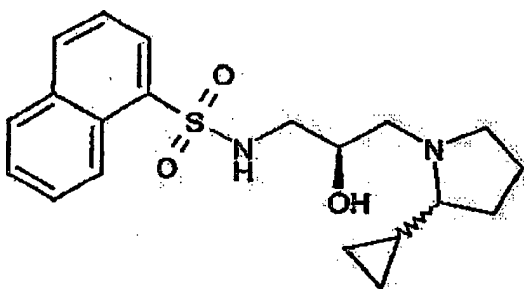
[0205] Die Diastereomere wurden unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um die schneller und die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu geben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew., > 99,8 ee.

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 95,6% Gew./Gew., 91,2% ee.

Beispiel 15

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E15)



[0206] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D24) (100 mg; 0,54 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (170 mg; 84%). MH^+ 375.

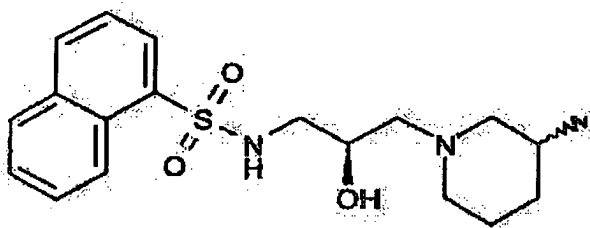
[0207] Die Diastereomere wurden unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um die schneller und die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu geben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew., > 99,8 ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,67 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 6,0-5,5 (brs, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 2H), 1,92-1,5 (m, 5H), 0,61-0,49 (m, 1H), 0,45-0,29 (m, 2H), 0,14-0,9 (m, 2H) (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 98,3% Gew./Gew., 96,6% ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,67 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,68-4,96 (brs, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,92-1,49 (m, 5H), 0,6-0,47 (m, 2H), 0,4-0,3 (m, 1H), 0,18-0,07 (m, 1H), 0,05-0,1 (m, 1H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 16

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E16)

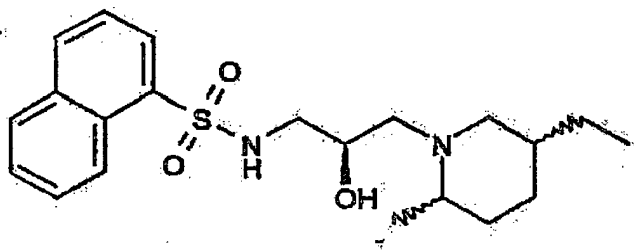


[0208] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D26) (38 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (28 mg; 38%).

MH⁺ 363. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,05 (brs, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,52 (dt, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,21 (brs, 1H), 3,69-3,4 (m, 2H), 3,22-2,9 (m, 4H), 2,60-2,43 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 4H), 1,06-0,87 (m, 4H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 17

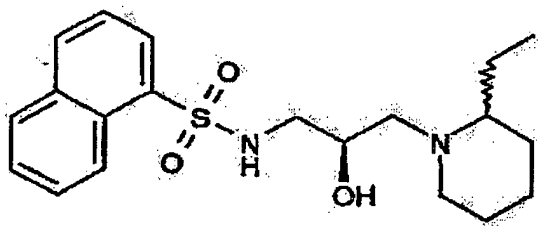
Naphthalin-1-sulfonsäure[(R)-2-hydroxy-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propyl]amid (E17)



[0209] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D28) (44 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (34 mg; 31%) MH⁺ 391.

Beispiel 18

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E18)



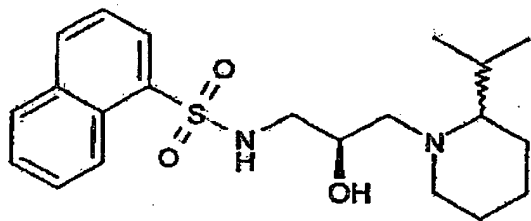
[0210] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D30) (60 mg; 0,323 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (71 mg; 45%). MH⁺ 377. Die Diastereomere wurden unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um die schneller und die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu geben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit 99,1% Gew./Gew., 98,2% ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,7-4,9 (br s, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,67-2,1 (m, 5H), 1,66-1,15 (m, 8H), 0,95-0,7 (m, 3H) (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 96% Gew./Gew., 92% ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,6-5,0 (br s, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,84 (dd, 2H), 2,7-2,55 (m, 1H), 2,22-2,0 (m, 3H), 1,7-1,18 (m, 8H), 0,8 (t, 3H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 19

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E19)



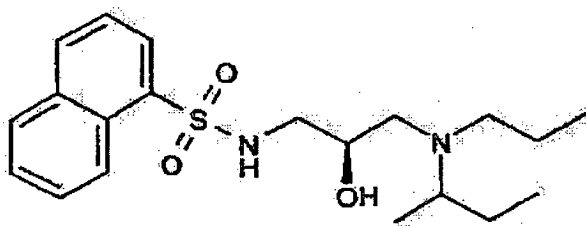
[0211] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D33) (50 mg; 0,25 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (31 mg; 25%). MH^+ 391. Die Diastereomere wurden unter Verwendung von chiraler präparativer Normalphasen-HPLC-Chromatographie getrennt, um die schneller und die langsamer eluierende Komponente als ihre freie Base zu geben.

Schneller eluierendes Diastereomer: Reinheit > 99,9% Gew./Gew., > 99,8% ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 5,56-5,02 (brs, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,53-2,05 (m, 3H), 1,9-1,77 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,51-1,15 (m, 3H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) (OH nicht beobachtet).

Langsamer eluierendes Diastereomer: Reinheit 96,1% Gew./Gew., 92,2% ee. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,63 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 5,7-5,2 (br s, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,59-3,5 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,8-2,22 (m, 2H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,81-1,5 (m, 3H), 1,49-1,12 (m, 4H), 0,95-0,78 (m, 6H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 20

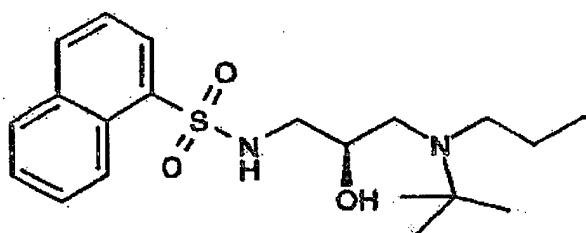
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(sec-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E20)



[0212] Die Titelverbindung wurde aus (S)-Amino-(sec-butylpropylamino)propan-2-ol (D35) (38 mg; 0,202 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (29,2 mg; 29%). MH^+ 379. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,29-8,65 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,75 (brs, 1H), 4,18 (brs, 1H), 3,48-3,32 (m, 1H), 3,25-2,8 (m, 6H), 1,89-1,62 (m, 3H), 1,54-1,17 (m, 4H), 1,04-0,9 (m, 6H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 21

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(tert-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E21)

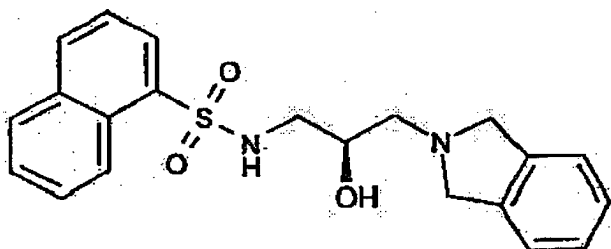


[0213] Die Titelverbindung wurde aus (S)-Amino-(tert-butylpropylamino)propan-2-ol (D38) (32 mg; 0,17 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (24 mg; 29%). MH^+ 379. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,86 (br s, 0,5H), 8,63 (br s, 0,5H), 8,61 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,79-5,62 (m, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 1H), 3,27-3,14

(m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,03-1,57 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (t, 3H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 22

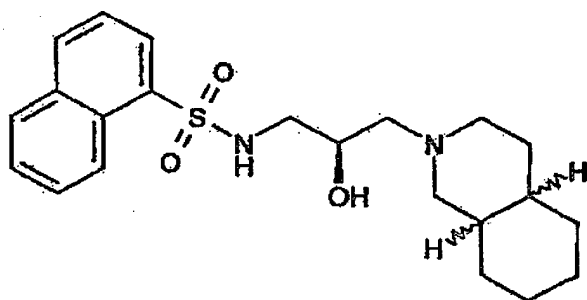
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E22)



[0214] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(1,3-dihydroisindol-2-yl)propan-2-ol (D40) (42 mg; 0,218 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (31 mg, 28%). MH^+ 383. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,6 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,35 (brs, 1H), 5,15-4,1 (m, 5H), 3,46-3,23 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H) (OH nicht beobachtet).

Beispiel 23

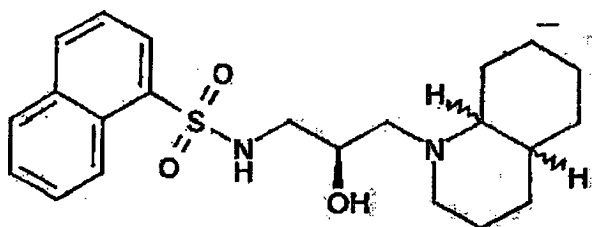
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydroisochinolin-2-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E23)



[0215] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-(octahydroisochinolin-1-yl)propan-2-ol (D42) (43 mg; 0,202 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (28 mg; 27%). MH^+ 403.

Beispiel 24:

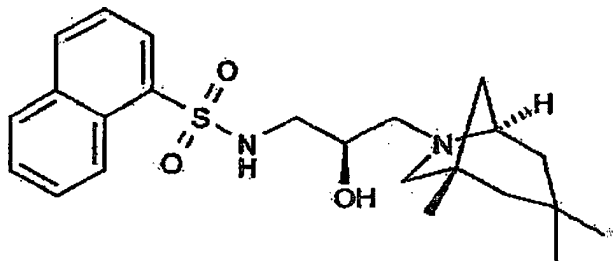
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydrochinolin-2-yl)propyl]amid (E24)



[0216] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amin-3-(octahydrochinolin-1-yl)propan-2-ol (D44) (144 mg; 0,68 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (227 mg; 83%). MH^+ 403.

Beispiel 25

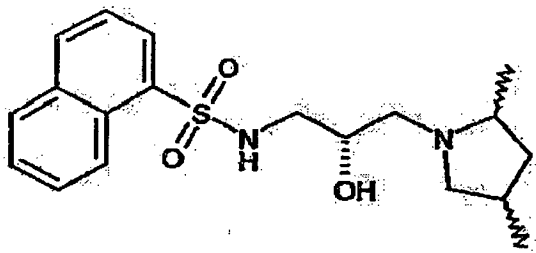
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E25)



[0217] Die Titelverbindung wurde aus (S)-1-Amino-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)propan-2-ol (D46) (50 mg; 0,22 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (42 mg; 36%). MH^+ 417.

Beispiel 26

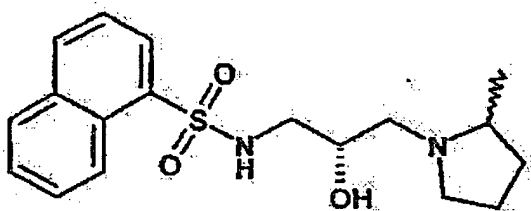
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat (E26)



[0218] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Amino-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D47) (35 mg; 0,203 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (15 mg; 16%). MH^+ 363.

Beispiel 27

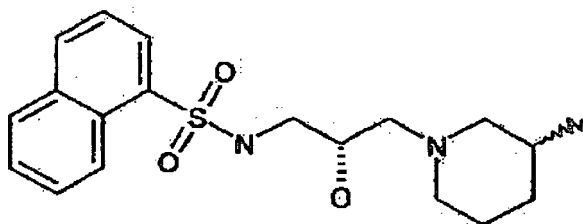
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E27)



[0219] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Amino-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D61) (47 mg; 0,297 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (30 mg; 22%). MH^+ 349.

Beispiel 28

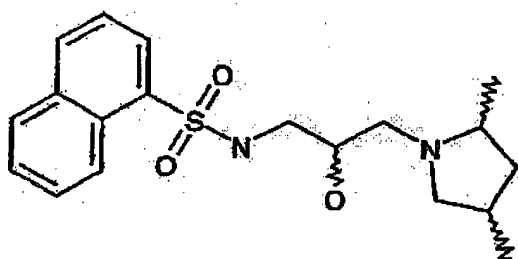
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat (E28).



[0220] Die Titelverbindung wurde aus (R)-1-Amino-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D63) (24 mg; 0,14 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 6 umrissenen Verfahrens hergestellt (25 mg; 38%).

Beispiel 29

Naphthalin-1-sulfonsäure[3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid (E29)



[0221] Ein diastomeres Gemisch der Titelverbindung wurde durch präparative chirale Normalphasen-HPLC getrennt, um vier Diastereomere zu geben.

A1 20,7 mg (> 99,9% ee); A2 20,7 mg (> 99,9% ee); A3 6,3 mg (70,7% ee); A4 7,6 mg (99,9% ee).

Beispiele 30 bis 71

[0222] Eine Lösung aus (S)-1-Amino-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-ol (D7) (800 mg; 4,65 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (38 ml) wurde hergestellt, und Aliquote (0,5 ml; 0,06 mmol) wurden zu Lösungen aus 50 Sulfonylchloriden (siehe Tabelle 1) (jeweils 0,075 mmol), die in wasserfreiem Dichlormethan gelöst waren (jeweils 1 ml) gegeben. Triethylamin (0,021 ml; 0,15 mmol) wurde zu jeder Lösung gegeben, die über Nacht bei Umgebungstemperatur geschüttelt wurde. Die Umsetzungsgemische wurden mit an Polymer-gebundenem Trisamin (~45 mg) 3 h lang geschüttelt, dann filtriert und durch präparative HPLC gereinigt, um die Trifluoracetatsalze zu ergeben. Die folgenden Verbindungen bestanden das 90% Reinheitskriterium.

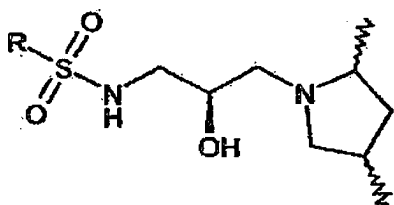
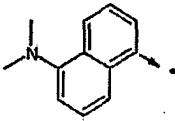
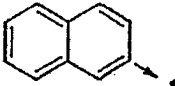
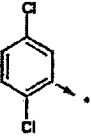
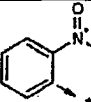
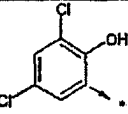
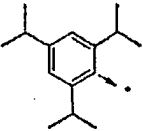
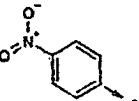
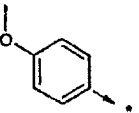
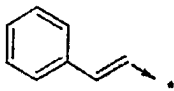
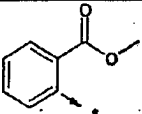
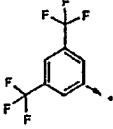
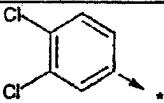
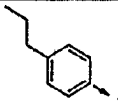
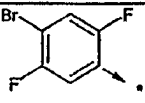
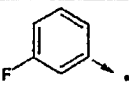
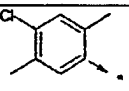
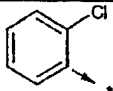
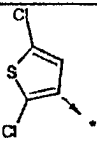
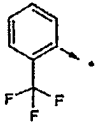
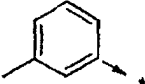
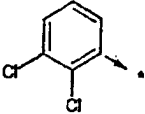
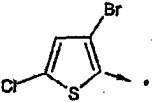
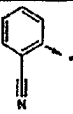
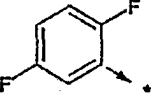
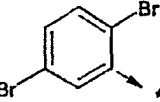
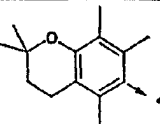
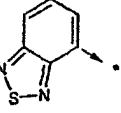
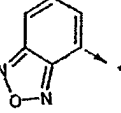
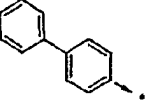
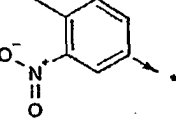
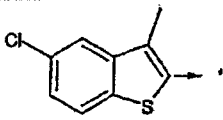
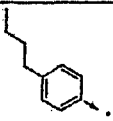
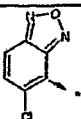
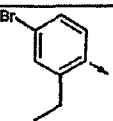
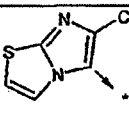
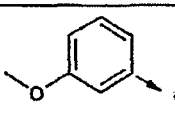
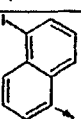
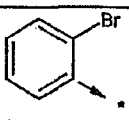
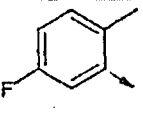
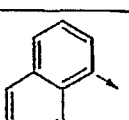
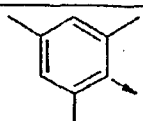


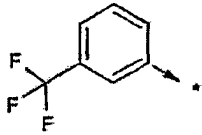
Tabelle 1

Beispielnr.	R	MH ⁺
30		406
31		363
32		382
33		358
34		398
35		439
36		358
37		343

38		339
39		371
40		449
41		382
42		355
43		428
44		331
45		375
46		347
47		388
48		381

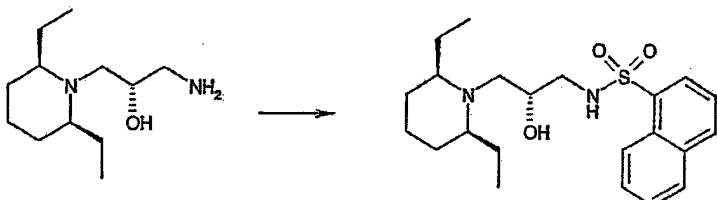
49	 <chem>Cc1cccc1[CH2]</chem>	327
50	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1[CH2]</chem>	382
51	 <chem>Clc1sc(Br)cc1[CH2]</chem>	432
52	 <chem>N#Cc1ccncc1[CH2]</chem>	338
53	 <chem>Fc1cc(F)ccc1[CH2]</chem>	349
54	 <chem>BrCc1cccc(Br)c1[CH2]</chem>	471
55	 <chem>Cc1c(C)oc2cc(C)ccc2c1[CH2]</chem>	439
56	 <chem>C1=CN=CN=C1[CH2]</chem>	371
57	 <chem>C1=CN=ON=C1[CH2]</chem>	355
58	 <chem>c1ccc(cc1)-c2ccccc2[CH2]</chem>	389
59	 <chem>Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1[CH2]</chem>	372

60	 <chem>Cc1c(Cl)cccc1S</chem>	418
61	 <chem>CCCC1=CC=CC=C1</chem>	369
62	 <chem>Clc1nc2ccccc2n1</chem>	389
63	 <chem>CCc1cccc(Br)c1</chem>	420
64	 <chem>Clc1nc2ccccc2n1</chem>	393
65	 <chem>CCc1ccc(OC)cc1</chem>	343
66	 <chem>Oc1ccc(Br)cc2ccccc12</chem>	489
67	 <chem>Oc1ccc(Br)cc2ccccc12</chem>	392
68	 <chem>Oc1ccc(Br)cc2ccccc12</chem>	345
69	 <chem>Oc1ccc(Br)cc2ccccc12</chem>	363
70	 <chem>CC1=C(C)C(C)=CC=C1</chem>	355

71		381
----	---	-----

Beispiel 72

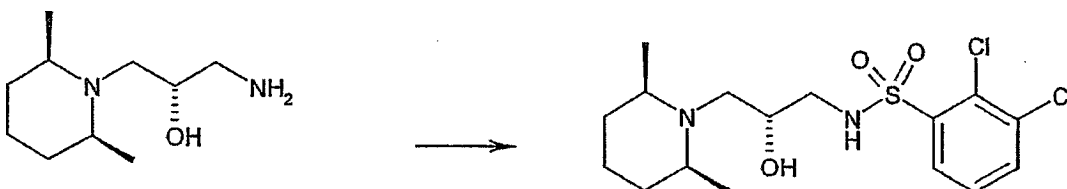
Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,6-diethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E72)



[0223] (S)-1-Amino-3-(2,6-diethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D67) (70 mg) wurde mit 1-Naphthalinsulfonylchlorid (75 mg) und Triethylamin (0,05 ml) in DCM (5 ml) bei Raumtemperatur 72 h lang gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit DCM verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH: NH_3] in DCM eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (60 mg), m/z 405 [MH^+]. δ_{H} (CDCl_3) 0,77-0,83 (6H, überlappend, m), 1,15-1,18 (4H, überlappend, m), 1,34-1,45 (5H, überlappend, m), 1,68 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,38 (3H, m), 2,82 (1H, dd, J 12,8 und 5,2 Hz), 3,06 (1H, dd, J 12,8 und 4 Hz), 3,80 (1H, m), 7,51-7,69 (3H, überlappend, m), 7,93 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H, d, J 7,2 Hz), 8,67 (1H, d, J 8,8 Hz).

Beispiel 73

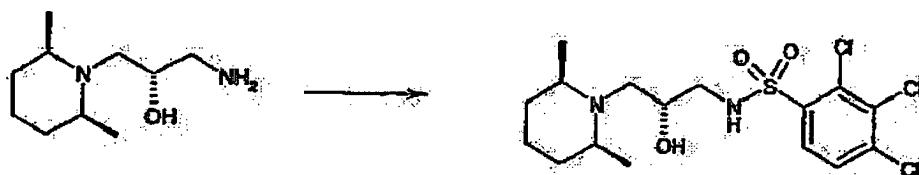
2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid (E73)



[0224] (S)-1-Amino-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D70) (0,5 mmol) wurde mit 2,3-Dichlorphenylsulfonylchlorid (0,55 mmol) und Triethylamin (0,08 ml) in DCM (5 ml) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit DCM verdünnt, mit NaCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH: NH_3] in DCM eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (40 mg), m/z 395 [MH^+].

Beispiel 74

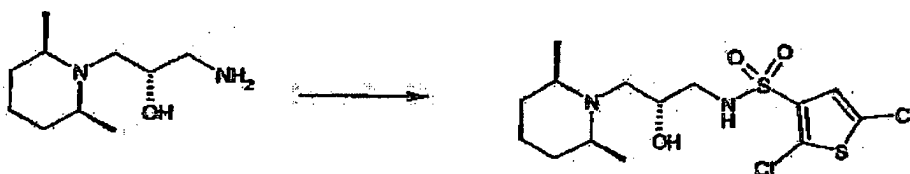
2,3,4-Trichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid (E74)



[0225] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (69 mg), m/z 430 [MH^+].

Beispiel 75

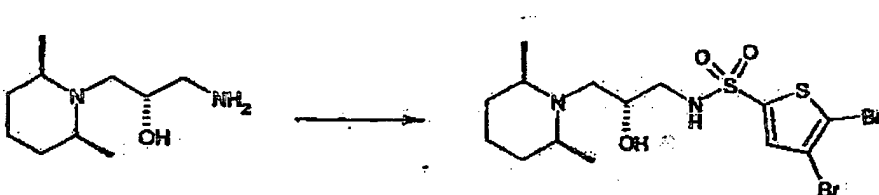
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E75)



[0226] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, (105 mg), m/z 401 [MH⁺].

Beispiel 76

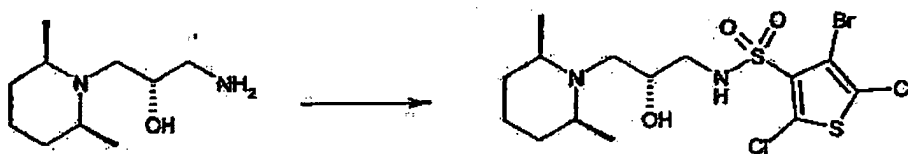
4,5-Dibrom-thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E76)



[0227] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, (112 mg), m/z 491 [MH⁺].

Beispiel 77

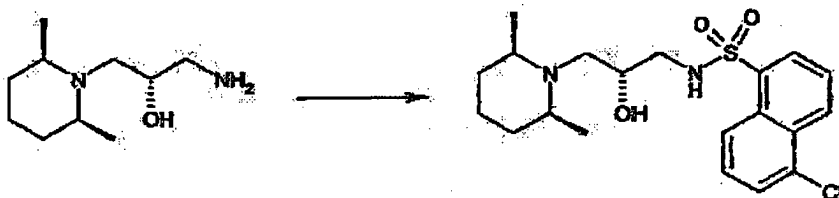
4-Brom-2,5-dichlor-thiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E77)



[0228] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, (91 mg), m/z 481 [MH⁺].

Beispiel 78

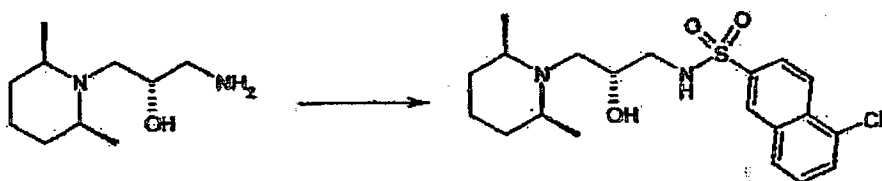
5-Chlor-naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E78)



[0229] Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl erhalten, indem sie durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, (72 mg), m/z 411 [MH⁺]. δ_H (CDCl₃) 0,95-0,99 (6H, überlappend, m), 1,14-1,37 (4H, überlappend, m), 1,47 (2H, t, breit, J = 16 Hz), 1,64 (1H, m), 2,33 (1H, dd, J = 14 und 5 Hz), 2,50 (3H, m), 2,82 (1H, dd, J 13 und 5 Hz), 3,05 (1H, dd, J 13 und 4 Hz), 3,47 (1H, m), 7,63 (3H, überlappend, m), 8,31 (1H, dd, J = 7 und 1 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 8 und 1 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 8,5 und 1 Hz).

Beispiel 79

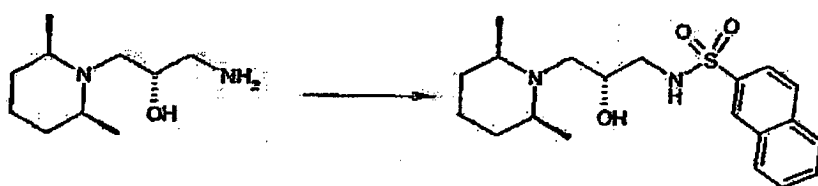
5-Chlor-naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E79)



[0230] Die Titelverbindung die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelbes Öl erhalten, (72 mg), m/z 411 [MH⁺].

Beispiel 80

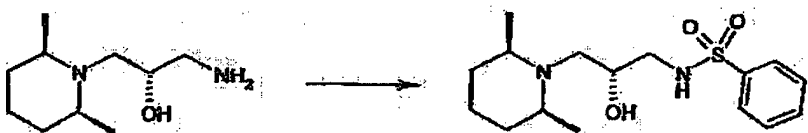
Naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E80)



[0231] Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl erhalten, indem sie durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, (71 mg); m/z 377 [MH⁺].

Beispiel 81

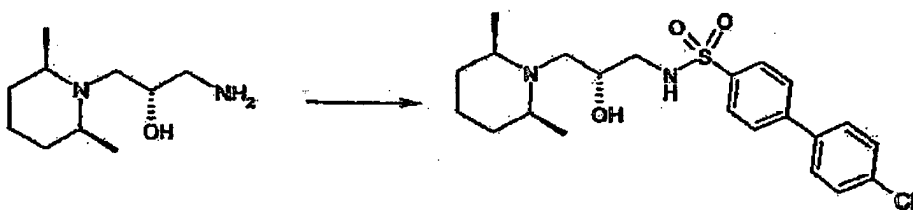
N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid (E81)



[0232] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelber Feststoff erhalten, (19 mg), m/z 327 [MH⁺].

Beispiel 82

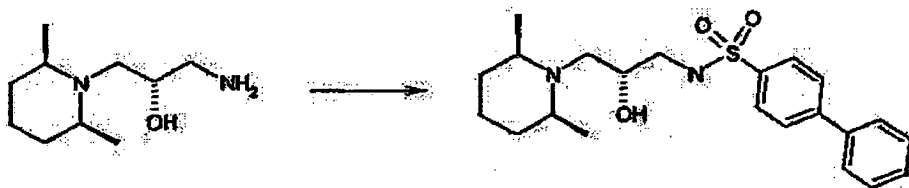
4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E82)



[0233] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelber Feststoff erhalten, (78 mg), m/z 437 [MH⁺].

Beispiel 83

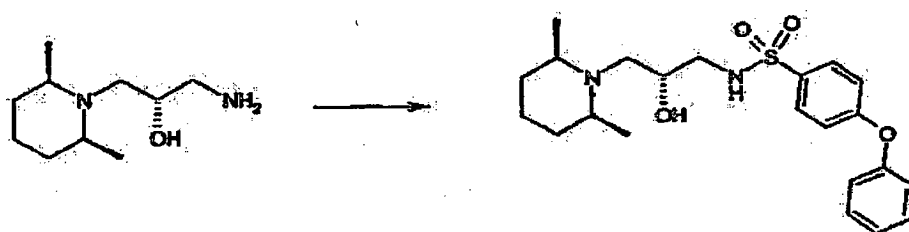
Biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E83)



[0234] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelber Feststoff erhalten, (39 mg), m/z 403 [MH⁺].

Beispiel 84

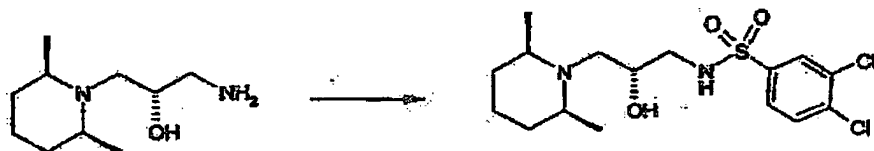
N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-4-phenoxy-benzolsulfonamid (E84)



[0235] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelber Feststoff erhalten, (51 mg), m/z 419 [MH⁺].

Beispiel 85

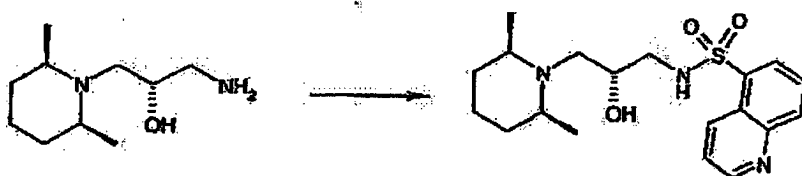
3,4-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]benzolsulfonamid (E85)



[0236] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein gelber Feststoff erhalten, (54 mg), m/z 395 [MH⁺].

Beispiel 86

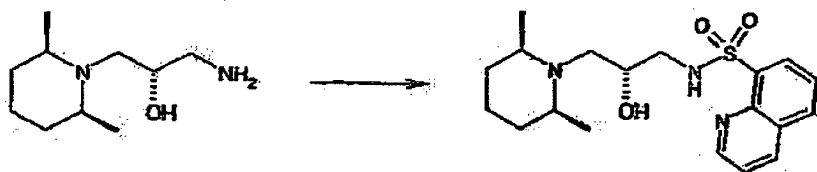
Chinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E86)



[0237] Die Titelverbindung wurde als ein pinkes Öl erhalten, indem sie durch das Verfahren von Beispiel 73 aus den Produkten der Beschreibungen 56 und 71 hergestellt wurde, (120 mg), m/z 378 [MH⁺]; δ_H (CDCl₃) 0,94-0,98 (6H, überlappend, m), 1,10-1,75 (6H, überlappend, m), 2,35 (1H, dd, J = 18 und 5 Hz), 2,47 (3H, m), 2,84 (1H, dd, J = 13 und 6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 12 und 4 Hz), 3,47 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J = 9 und 4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8 und 7,5 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 7 und 1 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, dd J = 4,5 und 1,5 Hz), 9,07 (1H, dd J = 8,5 und 1 Hz).

Beispiel 87

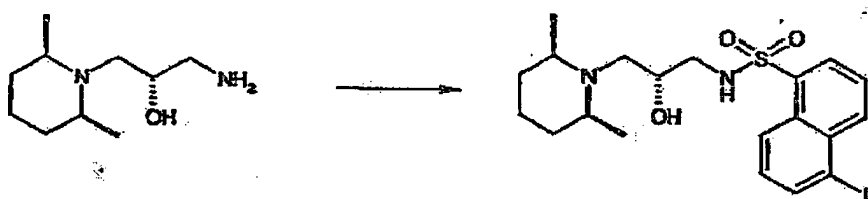
Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E87)



[0238] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, (74 mg), m/z 378 $[MH^+]$.

Beispiel 88

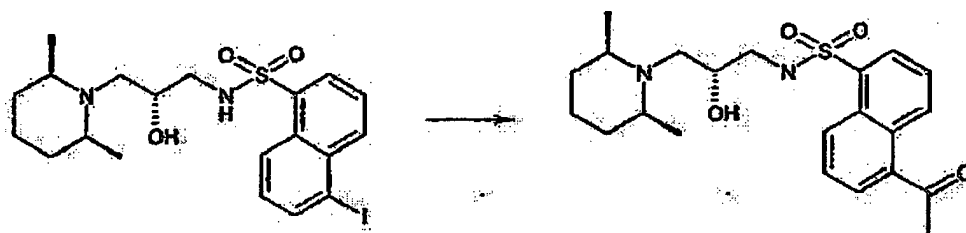
5-Iod-naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E88)



[0239] Die Titelverbindung wurde als ein cremefarbener Schaum erhalten, indem sie durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, (260 mg), m/z 503 $[MH^+]$.

Beispiel 89

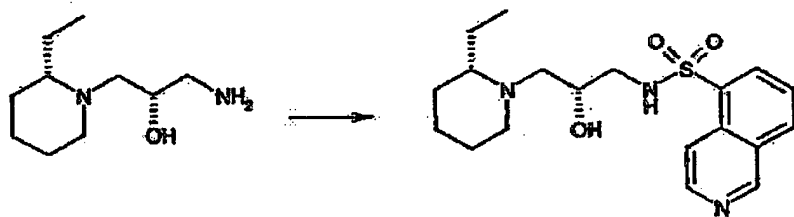
5-Acetyl-naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E89)



[0240] 5-Iod-naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E88) (100 mg) und $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg) wurden in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur für die Zugabe von 1-Ethoxyvinyltributylzinn (0,1 ml) gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Rückfluss 24 h lang erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser (1 ml) und 5 N HCl (5 Tropfen) zugegeben und das Umsetzungsgemisch für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde konzentriert und zwischen einer $NaHCO_3$ -Lösung und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH: NH_3] in DCM eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein oranges Öl erhalten (20 mg), m/z 419 $[MH^+]$.

Beispiel 90

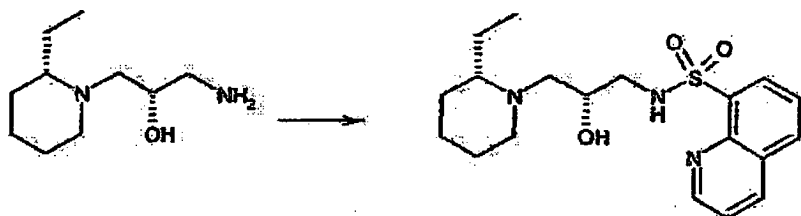
Isochinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E90)



[0241] (S)-1-Amino-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)propan-2-ol (D59) (0,54 mmol) wurde mit Isochinolinsulfonylchlorid (0,6 mmol) und Triethylamin (0,1 ml) in DCM (5 ml) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit DCM verdünnt, mit einer NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde über Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 0–10% [9:1 MeOH:NH₃] in DCM eluiert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten (123 mg), m/z 378 [MH⁺].

Beispiel 91

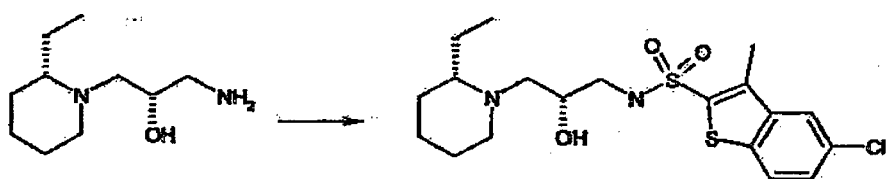
Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((2S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E91)



[0242] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (151 mg), m/z 378 [MH⁺].

Beispiel 92

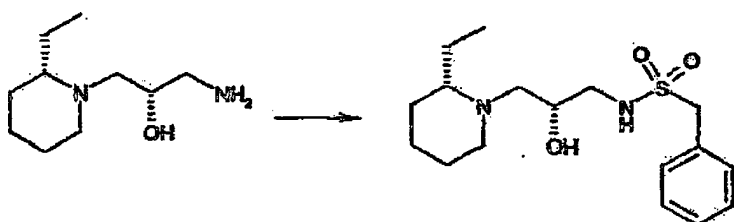
5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E92)



[0243] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (52 mg), m/z 431 [MH⁺].

Beispiel 93

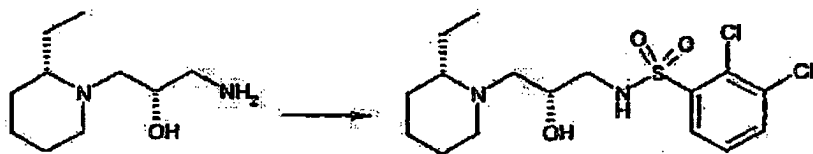
N-[(R)-3-((S)-2-Ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-1-phenyl-methansulfonamid (E93)



[0244] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (21 mg) m/z 341 [MH⁺].

Beispiel 94

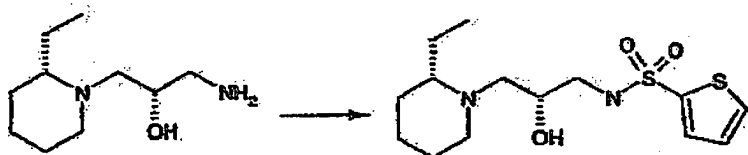
2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid (E94)



[0245] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (80 mg), m/z 395 [MH⁺].

Beispiel 95

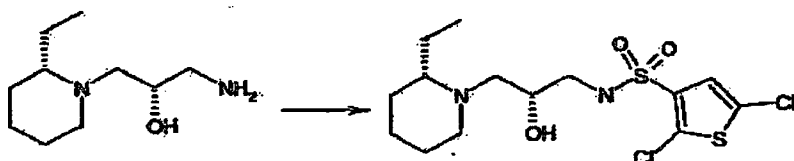
Thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E95)



[0246] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (78 mg), m/z 333 [MH⁺].

Beispiel 96

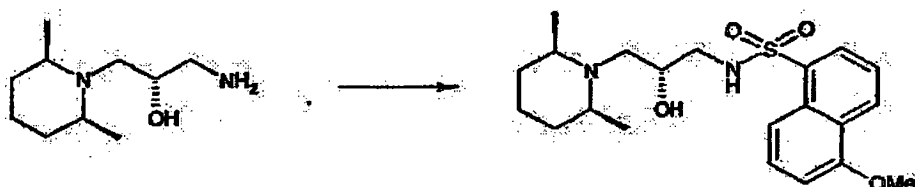
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-amid (E96)



[0247] Die Titelverbindung, die durch das Verfahren von Beispiel 90 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten (85 mg), m/z 401 [MH⁺].

Beispiel 97

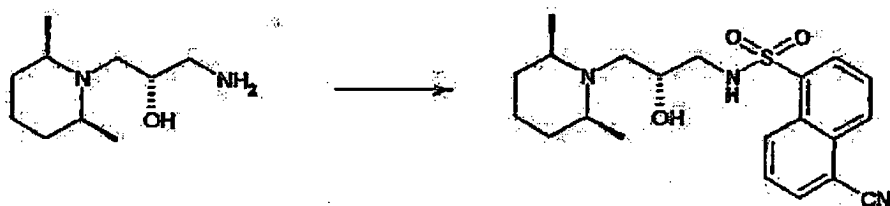
5-Methoxynaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E97)



[0248] Die Titelverbindung, die aus den Produkten der Beschreibungen 56 und 73 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 407 [MH⁺].

Beispiel 98

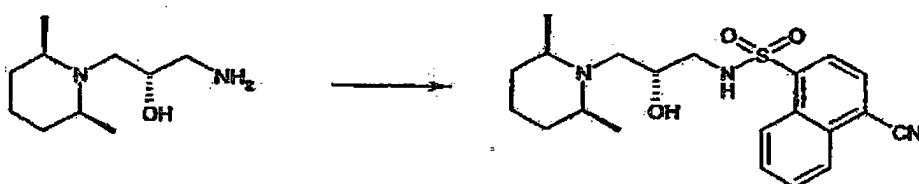
5-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E98)



[0249] Die Titelverbindung, die aus den Produkten der Beschreibungen 56 und 74 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 402 [MH].

Beispiel 99

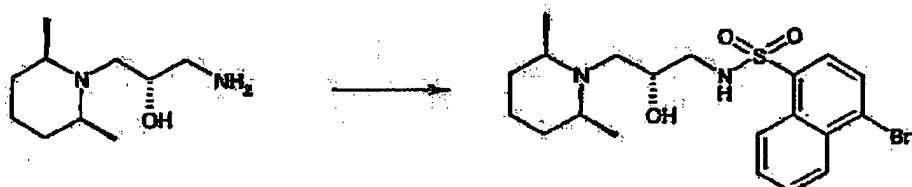
4-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E99)



[0250] Die Titelverbindung, die aus den Produkten der Beschreibungen 56 und 75 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 457 [MH⁺].

Beispiel 100

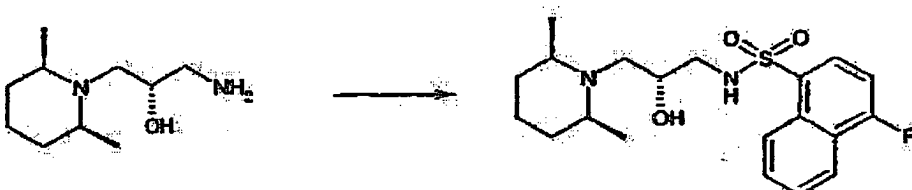
4-Bromnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E100)



[0251] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 455, 457 [MH⁺].

Beispiel 101

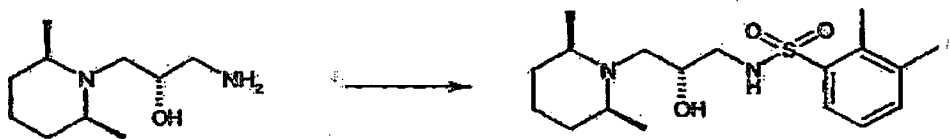
4-Fluornaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E101)



[0252] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 395 [MH⁺].

Beispiel 102

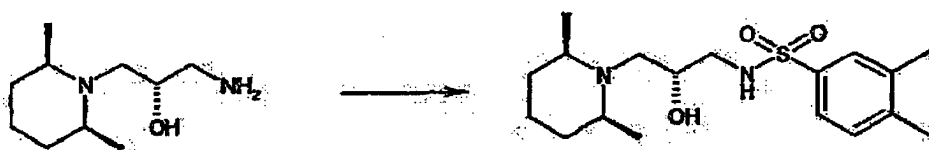
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-2,3-dimethylbenzolsulfonamid (E102)



[0253] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 und 2,3-Dimethylbenzolsulfonylchlorid (D78a) durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 355 $[MH^+]$.

Beispiel 103

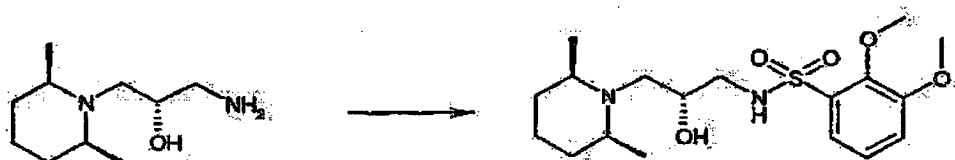
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-3,4-dimethyl-benzolsulfonamid (E103)



[0254] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 und 3,4-Dimethylbenzolsulfonylchlorid (D78b) durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 355 $[MH^+]$.

Beispiel 104

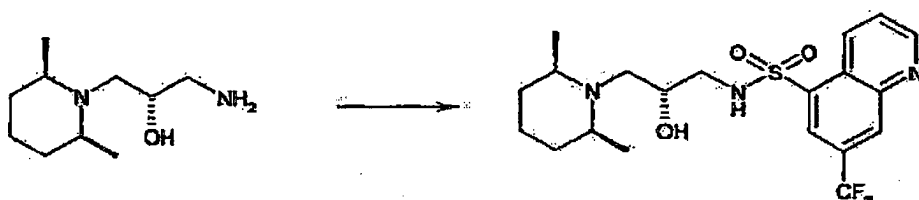
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-2,3-dimethoxybenzolsulfonamid (E104)



[0255] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 und 2,3-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid (US Patent 6,342,504) durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 387 $[MH^+]$.

Beispiel 105

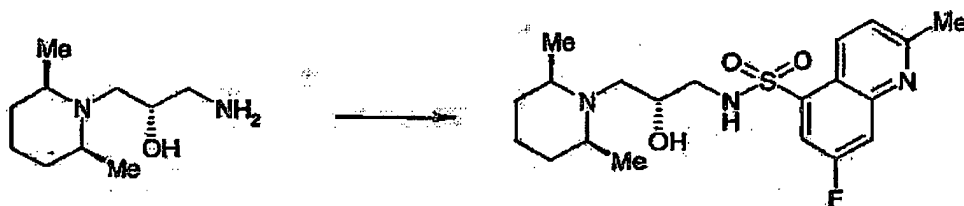
7-Trifluormethyl-chinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid (E105)



[0256] Die Titelverbindung, die aus dem Produkt von Beschreibung 56 und 7-Trifluormethylchinolin-5-sulfonylchlorid (D79) durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, wurde als ein farbloses Öl erhalten, m/z 446 $[MH^+]$. δ_H ($CDCl_3$) 1,02 (6H, br s), 1,2-1,7 (6H, br überlappendes m), 2,44 (1H, br m), 2,57 (3H, überlappendes br m), 2,90 (1H, dd, $J = 12,5$ und $5,2$ Hz), 3,15 (1H, dd, $J = 12,5$ und $4,0$ Hz), 3,55 (1H, br s), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8$ und $4,4$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,08 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,12 (1H, d, $J = 4,4$ Hz) ppm.

Beispiel 106

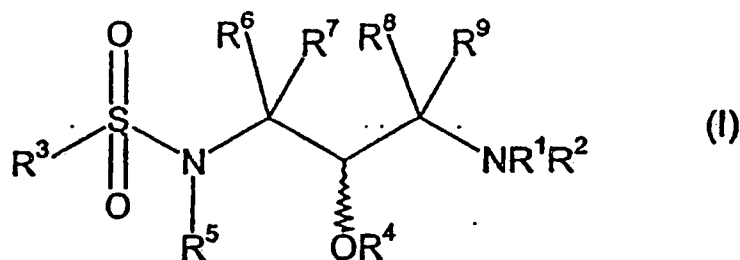
7-Fluor-2-methyl-chinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-amid
(E106)



[0257] Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten, indem sie aus den Produkten der Beschreibungen 56 und 80 durch das Verfahren von Beispiel 73 hergestellt wurde, m/z 410 $[MH^+]$. δ_H ($CDCl_3$) 1,01 (6H, t), 1,05-1,75 (6H, br überlappendes m), 2,39 (1H, dd, $J = 14,4$ und $5,2$ Hz), 2,49-2,62 (3H, überlappendes br m), 2,78 (3H, s), 2,87 (1H, dd, $J = 12,8$ und $5,6$ Hz), 3,11 (1H, dd, $J = 12,8$ und $4,0$ Hz), 3,48-3,58 (1H, brm), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2$ und $2,8$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J = 8,0$ und $2,8$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 9,2$ Hz) ppm.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I):

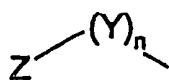


oder eines Salzes, Solvats, Esters oder Amids davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch GlyT1 vermittelten Störungen, wobei:

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, mit der Maßgabe, dass R^1 und R^2 nicht beide Wasserstoff darstellen, oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring zu bilden, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, wobei der gesättigte Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, Aryl und Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, und der gesättigte Ring ferner gegebenenfalls durch einen C_1 - C_3 -Alkylrest verbrückt ist und der gesättigte Ring ferner gegebenenfalls an einen C_5 - C_7 alicyclischen Ring oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert ist, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, substituiert ist;

R^3



ist, wobei

Y C_1 - C_2 -Alkylen, C_2 -Alkenylen oder C_2 -Alkinylen ist,

und

n 0 oder 1 ist, und

Z ein 5- bis 8-gliedriges monocyclisches oder 6- bis 10-gliedriges bicyclisches aromatisches Ringsystem ist, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, und wobei das Ringsystem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus -Hal, $-R^{10}$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-C(O)R^{19}$, $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$, $-C(NOR^{23})R^{28}$,

wobei

Hal F, Cl, Br oder I ist,

R^{10} C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, Aryl, Aryloxy oder Aryl- C_1 - C_4 -alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{13}R^{14}$,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{28} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl;

R^4 und R^{19} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl oder Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$;

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl- C_1 - C_4 -Alkyl, oder R^6 und R^7 zusammen einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest bilden, oder R^8 und R^9 zusammen einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest bilden, wobei der C_1 - C_6 -Alkylrest, Aryl- C_1 - C_4 -alkylrest, der durch R^6 und R^7 gebildete C_3 - C_6 -Cycloalkylrest und der durch R^8 und R^9 gebildete C_3 - C_6 -Cycloalkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sind, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$, wobei R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1 - C_6 -Alkyl;

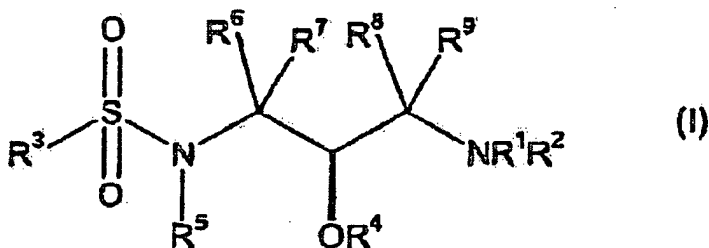
und

R^5 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl und Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C_1 - C_6 -Alkyl, $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ und $-NR^{26}R^{27}$,

wobei R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} wie vorstehend definiert sind,

und wobei der Begriff „Aryl“ ein 5- bis 7-gliedriges aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem betrifft, wobei der heteroaromatische Ring mindestens ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus N, O und S.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende stereochemische Konfiguration aufweist:



3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei:

(a) R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen Ring zu bilden, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, wobei der Ring ferner gegebenenfalls an einen C_5 - C_7 alicyclischen Ring oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert ist; oder

(b) R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring zu bilden, wobei das einzige Heteroatom das Stickstoffatom ist, an das R^1 und R^2 gebunden sind, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, stärker bevorzugt mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C_1 - C_4 -Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder Isopropyl, substituiert ist; oder

(c) R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus C_1 - C_6 -Alkyl, vorzugsweise C_3 - C_6 -Alkyl.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei n 0 ist.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Z ein 5- oder 6-gliedriges monocyclisches Ringsystem ist oder Z ein 6- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei Z Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Naphthyridinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Chromanyl, Chromenyl, Imidazolisothiazolyl, Benzothiadiazolyl oder Benzofuryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus $-Hal$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, CF_3 , $-CN$ und C_3 - C_6 -Cycloalkyl.

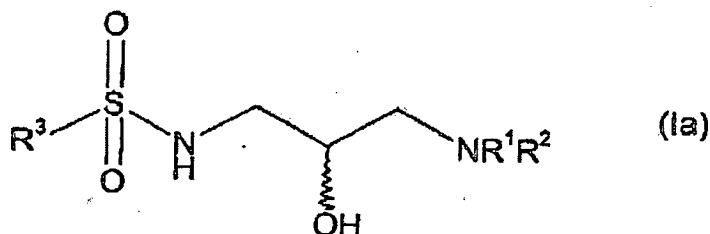
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl ist.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R^5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl,

Aryl und Benzyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus Hal, C₁-C₆-Alkyl und OR²⁴.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (Ia):



oder eines Salzes, Solvats, Esters oder Amids davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch GlyT1 vermittelten Störungen, wobei:

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus C₃-C₆-Alkyl, oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring zu bilden, wobei das einzige Heteroatom das Stickstoffatom ist, an das R¹ und R² gebunden sind, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, und der Ring ferner gegebenenfalls an einen C₆ alicyclischen oder aromatischen Ring kondensiert ist, und wobei der Ring ferner gegebenenfalls durch eine Methylengruppe verbrückt ist;

R³



ist,

wobei

n 0 oder 1 ist, und

Z ein 5- oder 6-gliedriges monocyclisches oder 8- bis 10-gliedriges bicyclisches aromatisches Ringsystem ist, wobei eines oder mehrere Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch ein Heteroatom ersetzt ist, unabhängig ausgewählt aus N, O und S, und das Ringsystem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, -CF₃ und -C₁₋₆-Alkylsulfonyl, wobei

Hal F, Cl, Br oder I ist,

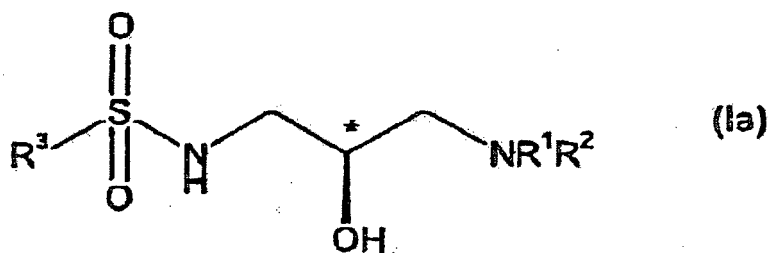
R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Phenyloxy ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren hal-Resten, und

R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und Methyl,

und wobei der Begriff „Aryl“ ein 5- bis 7-gliedriges aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem betrifft, wobei der heteroaromatische Ring mindestens ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus N, O und S.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei, wenn n 1 ist, der C₂-Alkenylenrest in trans-Konfiguration vorliegt.

12. Verwendung gemäß Anspruch 10 oder Anspruch 11, wobei die Verbindung der Formel (Ia) die folgende stereochemische Konfiguration aufweist:



13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10, 11 oder 12, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, verbunden sind, um einen Pyrrolidinyrning oder einen Piperidinyrning zu bilden, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl.

14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei n 0 ist.

15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14, wobei Z ausgewählt ist aus 2- oder 3-Thienyl, Phenyl, 5-Chinoliny, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Resten, unabhängig ausgewählt aus -Hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, -CF₃ und C₁₋₆-Alkylsulfonyl.

16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei R³ 1-Naphthyl oder 5-Chinoliny ist.

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus:

Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-piperidin-1-ylpropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(2R)-hydroxy-3-[(2R,S)-methylpiperidin-1-yl]propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2R,6S)-dimethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2S)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-[(2R)-ethylpiperidin-1-yl]-(2R)-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclohexylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isobutylpyrrolidin-1-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-tert-butylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetate,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2-cyclopropylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(5-ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(2-isopropylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(sec-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-(tert-butylpropylamino)hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydroisochinolin-2-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-(octahydrochinolin-2-yl)propyl]amid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-2-hydroxy-3-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo-[3.2.1]-oct-6-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(S)-2-hydroxy-3-(3-methylpiperidin-1-yl)propyl]amidtrifluoracetat,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,5-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2-nitrobenzolsulfonamid,
 3,5-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2-hydroxybenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,4,6-triisopropylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-nitrobenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-methoxybenzolsulfonamid,
 (E)-2-Phenylethensulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-amid,
 2-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropylsulfamoyl]benzoesäuremethylester,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-bis-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-propylbenzolsulfonamid,
 4-Brom-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,5-difluor-benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-fluorbenzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-fluorbenzolsulfonamid,

2-Chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-C-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-methylbenzolsulfonamid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2-Cyano-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,5-difluorbenzolsulfonamid,
 5-Brom-2-chlor-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Benzo-[1,2,5]-thiadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Benzo-[1,2,5]-oxadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-3-nitrobenzolsulfonamid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Butyl-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 5-Chlorbenzo-[1,2,5]-oxadiazol-4-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Butyl-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 6-Chlorimidazo-[2,1-b]-thiazol-5-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3-methoxybenzolsulfonamid,
 5-Iodnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2-Brom-N-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-5-fluor-2-methylbenzolsulfonamid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-(2,4-Dimethylpyrrolidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]trifluormethylbenzolsulfonamid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-(2,6-diethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,3,4-Trichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4,5-Dibromthiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Brom-2,5-dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-amid,
 N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Biphenyl-4-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-phenoxybenzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-benzolsulfonamid,
 Chinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Iodnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Acetylnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Isochinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 Chinolin-8-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((S)-2-Ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-1-phenylmethansulfonamid,
 2,3-Dichlor-N-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]benzolsulfonamid,
 Thiophen-2-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[(R)-3-((S)-2-ethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Methoxynaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 5-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Cyanonaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Bromnaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 4-Fluornaphthalin-1-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxy-propyl]-2,3-dimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-3,4-dimethylbenzolsulfonamid,
 N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-2,3-dimethoxybenzolsulfonamid,
 7-Trifluormethylchinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl]amid,

7-Fluor-2-methylchinolin-5-sulfonsäure-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-2-hydroxypropyl] amid und Salzen, Solvaten, Ester und Amiden davon.

18. Verbindung wie in Anspruch 17 definiert oder ein Salz, Solvat, Ester oder Amid davon, zur Verwendung in der Therapie, aber nicht einschließlich

N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, und
N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid,
und Salze davon.

19. Arzneimittel, umfassend als Wirkstoff eine Verbindung wie in Anspruch 17 definiert, oder ein Salz, Solvat, Ester oder Amid davon, aber nicht einschließlich

N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, und
N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, und Salze davon,
und mindestens ein(en) pharmazeutisch verträgliches(n) Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipienten.

20. Verbindung wie in Anspruch 17 definiert, oder ein Salz, Solvat, Ester oder Amid davon, aber nicht einschließlich

4-Amino-N-(2-hydroxy-3-piperidin-1-ylpropyl)benzolsulfonamid,
N-[3-(2,4-Dimethyl-1-pyrrolidiny)-2-hydroxypropyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[2-Hydroxy-3-(1-piperidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, und
N-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-naphthalinsulfonamid, und Salze davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen