

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

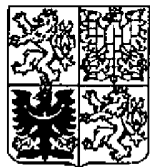
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2566-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 08. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/056001**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 207/06
C 07 D 211/10
C 07 D 241/04
C 07 D 223/04
C 07 D 243/08
A 61 K 31/40
A 61 K 31/44
A 61 K 31/495
A 61 K 31/55

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Gong Leyl, San Mateo, CA, US;
Kertesz Denis John, Mountain View, CA, US;
Smith David Bernard, San Mateo, CA, US;
Talamas Francisco Xavier, San Carlos, CA, US;
Wilhelm Robert Stephen, Los Altos, CA, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan JUDr. Ing., Národní 32, Praha
1, 11000;

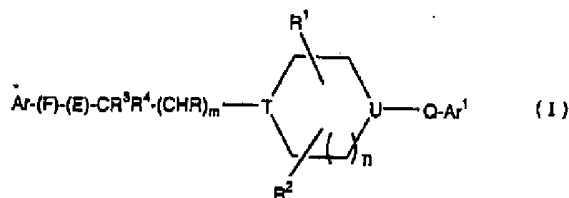
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát cyklického aminu, způsob jeho
přípravy, meziprodukt pro jeho přípravu
a farmaceutický prostředek, který ho
obsahuje**

cykloamínoskupinu a $\text{Q-R}^7\text{-W-R}^8\text{-}$, kde
znamená R^7 C_1 -alkylen, R^8 vazbu nebo
alkylen s až 6 C, W vazbu nebo $-\text{C/O/-}$,
 $-\text{NR}^9\text{-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S/O/}_{\text{O-2-}}$, $-\text{C/O/N/R}^9\text{-}$,
 $-\text{N/R}^9\text{/C/O/-}$, $-\text{N/R}^9\text{/SO}_2\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{N/R}^9\text{-}$,
 $-\text{N/R}^9\text{/C/O/N/R}^9\text{-}$, $-\text{N/R}^9\text{/SO}_2\text{N/R}^9\text{-}$
nebo $-\text{N/R}^9\text{/C/S/N/R}^9\text{/}$ a jeho prodgro-
gy, jednotlivé izomery, směsi izomerů a
jeho farmaceuticky vhodné soli jsou účinné
k boji nebo prevenci nemocí ošetřova-
telných CCR-3 antagonistem jako jsou
respirační nemoci a asthma.

(57) Anotace:

Derivát cyklického aminu obecného vzorce I,
kde znamená T a U vždy N, nebo jeden N a
druhý C, R^1 a R^2 na sobě nezávisle H nebo
alkyl, n je celé číslo 0 až 2, za podmínky, že v
případě, kdy n, znamená O, znamená T nebo
U atom C, m celé číslo 0 až 3, Ar a Ar^1 na sobě
nezávisle aryl nebo heteroaryl, F alkylen nebo
alkenylen nebo vazbu za podmínky, když zna-
mená T nebo U N a F alkylen, neznámá R^4
aryl, E $-\text{C/O/N/R}^5\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{N/R}^5\text{-}$,
 $-\text{N/R}^6\text{/SO}_2\text{N/R}^5\text{-}$, $-\text{N/R}^6\text{/C/S/N/R}^5\text{-}$,
 $-\text{N/R}^6\text{/C/O/-}$, $-\text{N/R}^6\text{/C/O/O-}$,
 $-\text{OC/O/N/R}^6\text{-}$, nebo $-\text{N/R}^6\text{/SO}_2\text{-}$, kde je R^5 i/
H, alkyl, acyl, halogenalkyl, cykloalkyl, cylo-
alkylalkyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, heteroaryl,
heteroaralkyl, heterocyklylalkyl, heteroalkyl
nebo $-\text{alkenyl/-C/O/-Z}$, kde Z má shora uve-
dený význam, nebo ii/ R^5 s R^3 nebo s R^4 a s
atomy, na které jsou vázány, vytvářejí hetero-



CZ 2566-98 A3



01-1720-98-Ho

Derivát cyklického aminu, způsob jeho přípravy, meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek, které ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů cyklických aminů a způsobu jejich přípravy. Tyto deriváty cyklických aminů jsou CCR-3 receptorovými antagonisty a vynález se také týká farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Tkáň eosinophilia je charakteristikou četných patologických stavů, jako jsou asthma, rýma, ekzém, zánětlivé střevní onemocnění a parazitické infekce (J. Bousquet a kol., N. Eng. J. Med. 323, str. 1033 až 1039, 1990; A.B. Kay a C.J. Corrigan, Br. Med. Bull. 48, str. 51 až 64, 1992). V případě asthma je akumulace a aktivace eosinofilu spojena s poškozením bronchiálního epithelu a hyperodezvy konstriktorových mediátorů. Zjistilo se, že chemokiny, jako RANTES, eotaxin, MCP-2, MCP-3 a MCP-4 aktivují eosinofily (M. Baggiolini a C.A. Dahinden, Immunol. Today 15, str. 127 až 133, 1994; A.M. Rot a kol. J. Exp. Med. 176, str. 1489 až 1495, 1992; a P.D. Ponath a kol., J. Clin. Invest, 97, číslo 3, str. 604 až 612, 1996). Avšak na rozdíl od RANTES a MCP-3, které navozují také migraci jiných buněk typů leukocytů, eotaxin je selektivně chemotaktický pro eosinofily (D.A. Griffith-Johnson a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197, str. 1167, 1993; a P.J. Jose a kol. Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, str. 788, 1994). Specifická eosinofilní akumulace se pozoruje na straně podání eotaxinu ať intradermálním nebo intraperitonálním vstříkáním ať inhalací aerosolu (D.A. Griffith-Johnson a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197, str. 1167, 1993; P.J. Jose a kol., J. Exp. Med. 179, str. 881 až 887, 1994; M.E. Rothenberg a kol., J. Exp.



Med. 181, str 1211, 1995; a P.D. Ponath, J. Clin. Invest., 97, číslo 3, str. 604 až 612, 1996).

CCR-3 receptor byl identifikován jako hlavní chemokinový receptor, který eosinofily využívají pro svoji odezvu na eotaxin, RANTES, MCP-3. Je expresován hlavně na povrch eosinofil a je vysoce selektivní na eotaxin. Jestliže se transfektuje do myši pre- β lymphomové linie, váže CCR-3 receptor eotaxin, RANTES, MCP-3 a přispívá chemotaktickým odezvám na těchto buňkách k těmto chemokinům (P.D. Ponath a kol. J. Exp. Med. 183, str. 2437 až 2448, 1996).

Nejnověji se zjistilo, že předběžné zpracování eosinofilů anti-CCR-3 mAb dokonale inhibuje chemotaxi eosinofilu na eotaxin, RANTES a MCP-3 (H. Heath a kol., J. Clin. Invest, 99, číslo 2, str. 178 až 184, 1997), což naznačuje, že CCR-3 antagonisty jsou užitečné pro ošetřování eosinofilem navozených zánětlivých chorob.

Glukokortikoidy jako dexamethason, methprednisolon a hydrokortison se používají pro ošetřování četných poruch souvisejících s eosinofilem, včetně bronchiálního asthma (R.P. Schleimer a kol., Am. Rev. Respir. Dis., 141, str. 559, 1990). Zdá se, že glukokortikoidy inhibují IL-5, IL-3 zprostředkované eosinofilní přežívání v případě takových nemocí. Avšak prodloužené podávání glukokortikoidů může vést k vedlejšímu působení, jako jsou glaukoma, osteoporóza a zpomalení růstu ošetřovaných jedinců (N.A. Hanania a kol., J. Allergy and Clin. Immunol. 96, str. 571 až 579, 1995; a M.T. Saha a kol., Acta Paediatrica, 86, číslo 2, str. 138 až 142, 1997). Je proto žádoucí vyvinout alternativní způsob ošetřování nemocí souvisejících s eosinofilem, který by nevykazoval takové vedlejší účinky.

Vynález se také týká prostředků boje proti nemocem



R^3 a R^4 na sobě nezávisle skupinu ze souboru zahrnujícího

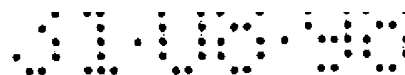
i) atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylovou, heterocyklylalkylovou, heteroalkylovou, kyanoskupinu nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu, za podmínky, že ani R^3 ani R^4 neznámá atom vodíku nebo

ii) R^3 a R^4 dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány vytvářejí karbocyklickou nebo heterocyklickou skupinu,

E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^6)-$, nebo $-N(R^6)SO_2-$, kde znamená

R^5 i) atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylalkylovou, heteroalkylovou nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená

Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu, nebo



ii) R^5 spolu s R^3 nebo s R^4 a s atomy, na které jsou vázány, vytvářejí heterocykloaminoskupinu a

R^6 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylalkylovou, heteroaralkylovou nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu,

za podmínky, že v případě, kdy T znamená atom dusíku a E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$, je m větší než nula,

Q skupinu obecného vzorce $-R^7-W-R^8-$, kde znamená

R^7 alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^8 vazbu nebo alkylenovou skupinu s 0 až 6 atomy uhlíku,

W vazbu nebo skupinu ze souboru zahrnujícího $-C(O)-$, $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-N(R^9)SO_2-$, $-SO_2N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)-$,

$-N(R^9)SO_2N(R^9)-$ nebo $-N(R^9)C(S)N(R^9)$, kde znamená

R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocykloalkylovou, heteroaralkylovou nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená

Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy-



skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoškupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu,

za podmínky, že v případě, kdy T znamená atom dusíku a U atom uhlíku, neznámá W skupinu $-C(O)N(R^9)-$, a jeho prodrogy, jednotlivé izomery, směsi izomerů a jeho farmaceuticky vhodné soli.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný excipient.

Vynález se rovněž týká ošetřování nemocí savců, ošetřovatelných CCR-3 receptorovým antagonistem, přičemž se podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli. Takové nemoci zahrnují respirační onemocnění, jako je asthma.

Pokud není jinak uvedeno mají jednotlivé výrazy dále uvedený význam:

Výrazem "alkyl" se vždy míní lineární nasycená jednovazná uhlovodíková skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo rozvětvená nasycená jednovazná uhlovodíková skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, jako jsou například skupina methylová, ethylová, propylová, 2-propylová a pentylová skupina.

Výrazem "alkenyli" se vždy míní lineární jednovazná uhlovodíková skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo rozvětvená jednovazná uhlovodíková skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, obsahující

alespoň jednu dvojnou vazbu jako jsou například skupina ethenyllová a propenyllová skupina.

Výrazem "alkylen" se vždy míní lineární nasycená dvou vazná uhlovodíková skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo rozvětvená nasycená dvou vazná uhlovodíková skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, jako jsou například skupina methylenová, ethylenová, propylenová, 2-methylpropylenová a pentylenová skupina.

Výrazem "alkenylen" se vždy míní lineární dvou vazná uhlovodíková skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo rozvětvená dvou vazná uhlovodíková skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, jako jsou například skupina ethenylenová a 2,4-pentadienylenová skupina.

Výrazem "acyl" se vždy míní skupina obecného vzorce $-C(O)R$, kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, heteroalkylovou, halogenalkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroaralkylovou nebo heteroarylovou, například skupina acetylová, benzoylová a thenoylová.

Výrazem "acyloxy" se vždy míní skupina obecného vzorce $-OC(O)R$, kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, heteroalkylovou, halogenalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, například acetoxy skupinu a benzoyloxyskupinu.

Výrazem "acylamino" se vždy míní skupina obecného vzorce $-NRC(O)R'$, kde znamená R atom vodíku nebo skupinu alkylovou a R' atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, heteroalkylovou, halogenalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, například acetylaminoskupina, trifluoracetylaminoskupina, benzoylaminoskupina a methylacetylaminoskupina.

Výrazem "halogen" se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, především atom fluoru a chloru.

Výrazem "halogenalkyl" se vždy míní alkylová skupina substituovaná jedním nebo několika stejnými nebo různými atomy halogenu, například skupina monochlormethylová, trifluormethylová, skupina $-CH_2CF_3$ a $-CH_2CCl_3$.

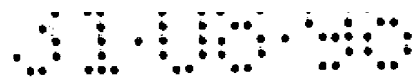
Výrazem "cykloalkyl" se vždy míní nasycená jednovazná cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 6 atomy uhlíku v kruhu, jako je například skupina cyklopropylová a cyklohexylová.

Výrazem "karbocykl" se vždy míní nasycená cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 6 atomy v kruhu, přičemž všemi atomy v kruhu jsou atomy uhlíku, jako je například skupina cyklopentylová a cyklohexylová.

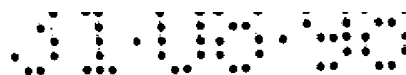
Výrazem "monosubstituovaná aminoskupina" se vždy míní skupina obecného vzorce $-NHR$, kde znamená R skupinu alkylovou, heteroalkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, například methylaminoskupina a (1-methylethyl)aminoskupina a fenylaminoskupina.

Výrazem "disubstituovaná aminoskupina" se vždy míní skupina obecného vzorce $-NHR_1R_2$, kde znamená R_1 a R_2 na sobě nezávisle skupinu alkylovou, alkenylovou heteroalkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, například dimethylaminoskupina a methylethylaminoskupina, di-(1-methylethyl)aminoskupina a methylbenzylaminoskupina.

Výrazem "aryl" se vždy míní jednovazná monocyklická nebo bicyklická aromatická uhlovodíková skupina s 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu a popřípadě substituovaná jedním nebo několika substituenty, s výhodou jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, halogenalkylovou, heteroalkylovou, cykloalkylovou,

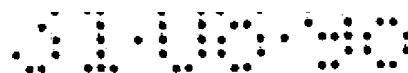


cykloalkylalkylovou, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, acyloxyskupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, aminoskupinu popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou, acylaminoskupinu, hydroxylaminoskupinu, amidinoskupinu, guanidinoskupinu, kyanoguanidinylovou skupinu, hydrazinoskupinu, hydrazidoskupinu, skupinu obecného vzorce -OR [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, skupinu heteroarylovou nebo heteroaralkylovou], skupinu obecného vzorce -S(O)_nR [kde znamená n celé číslo 0 až 2 a R atom vodíku, skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, skupinu heteroarylovou nebo heteroaralkylovou, aminoskupinu popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou], skupinu obecného vzorce -NRSO₂R' [kde znamená R atom vodíku nebo skupinu alkylovou a R' skupinu alkylovou, aminoskupinu popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou] skupinu obecného vzorce -C(O)R [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, heteroalkylovou, halogenalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou], skupinu obecného vzorce -COOR [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou], skupinu -(alkylen)COOR [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou], methylen-dioxyskupinu, 1,2-ethylen-dioxyskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'' nebo -(alkylen)CONR'R'' [kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou]. Výrazem "aryl" se především, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení míní skupina fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová a jejich deriváty.



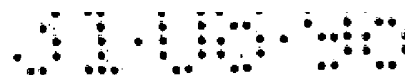
Výrazem "popřípadě substituovaný fenyl" se vždy míní fenylová skupina, která je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi na sobě nezávislými substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, halogenalkylovou, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu obecného vzorce $-OR$ (kde znamená R atom vodíku nebo alkylovou skupinu), $-NRR'$ (kde znamená R a R' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu), $-COOR$ (kde znamená R atom vodíku nebo alkylovou skupinu) a $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu).

Výrazem "heteroaryl" se vždy míní jednovazná monocyklická nebo bicyklická aromatická uhlovodíková skupina s 5 až 10 atomy v kruhu, obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy ze souboru atom dusíku, kyslíku a síry, přičemž zbylými atomy v kruhu jsou atomy uhlíku. Aromatická skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo několika substituenty, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, halogenalkylovou, heteroalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, acyloxyskupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, acylamino-skupinu, hydroxylamino-skupinu, amidino-skupinu, guanidino-skupinu, kyanoguanidinylovou skupinu, hydrazino-skupinu, hydrazido-skupinu, skupinu obecného vzorce $-OR$ [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou], skupinu obecného vzorce $-S(O)_nR$ [kde znamená n celé číslo 0 až 2 a R atom vodíku, skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu], skupinu obecného vzorce $-C(O)R$ [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, cykloalkylovou, heteroalkylo-



vou, halogenalkylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu fenylovou], skupinu obecného vzorce $-\text{COOR}$ [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou], skupinu $-(\text{alkylen})\text{COOR}$ [kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou] methyldioxy skupinu, 1,2-ethylendioxy skupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$ nebo $-(\text{alkylen})\text{CONR}'\text{R}''$ [kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou skupinu fenylovou]. Výrazem "heteroaryl" se především, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, míní například skupina pyridylová, pyrrolylová, thiofenová, pyrazolylová, thiazolylová, imidazolylová, pyrimidinylová, thiadiazolylová, indolylová, karbazolylová, azaindolylová, benzofuranylová, benzotriazolylová, benzisoxazolylová, purinylová, chinolinylová, benzopyranylová a deriváty těchto skupin.

Výrazem "heterocykloamino" se vždy míní nasycená nebo nenasyčená jednovazná cyklická skupina s 5 až 8 atomy v kruhu, přičemž alespoň jedním atomem v kruhu je atom dusíku a která obsahuje popřípadě druhý heteroatom v kruhu ze souboru zahrnujícího atom dusíku a kyslíku a skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ (kde znamená n celé číslo 0 až 2), přičemž zbylými atomy v kruhu jsou atomy uhlíku. Heterocykloaminoskupina je popřípadě kondenzována na heteroarylový kruh a je popřípadě substituovaná jedním nebo několika substituenty, s výhodou jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, atom halogenu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{COOR}$ [kde znamená R atom vodíku nebo skupinu alkylovou], skupinu obecného vzorce $-\text{XR}$ [kde znamená X atom kyslíku nebo skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ (kde znamená n celé číslo 0 až 2) a R atom vodíku nebo skupinu alkylovou, halogenalkylovou,



cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou] a skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$ [kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou]. Výrazem "heterocykloamino" se především, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, míní například pyrrolidinoskupina, piperidinoskupina, 4-benzoylpiperidinoskupina, morfolinoskupina, piperazinoskupina, 4-(4-benzyloxyfenyl)piperazinoskupina a indolinoskupina.

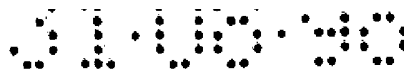
Výrazem "heterocykl" a "heterocyklyl" se vždy míní nasycená nebo nenasycená jednovazná cyklická skupina s 3 až 8 atomy v kruhu, přičemž alespoň jedním nebo dvěma atomy v kruhu je heteroatom ze souboru zahrnujícího atom dusíku a kyslíku a skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ (kde znamená n celé číslo 0 až 2). Heterocyklus je popřípadě substituován jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, atom halogenu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{COOR}$ [kde znamená R atom vodíku nebo skupinu alkylovou], skupinu obecného vzorce $-\text{XR}$ [kde znamená X atom kyslíku nebo skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ (kde znamená n celé číslo 0 až 2) a R atom vodíku nebo skupinu alkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, aralkylovou, arylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou] a skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$ [kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou]. Jakožto reprezentativní příklady se především, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, míní tetrahydropyranolová skupina, piperidinoskupina, 1-(4-chlorfenylpiperidinoskupina.

Výrazem "heteroalkyl" se vždy míní alkylová, cykloalkylová nebo cykloalkylalkylová skupina shora definovaná, nesoucí substituent obsahující heteroatom ze souboru zahrnujícího atom dusíku a kyslíku a skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ (kde znamená n celé číslo 0

až 2). Jakožto reprezentativní substituenty se uvádějí skupina $-\text{NR}^a\text{R}^b$, skupina $-\text{OR}^a$ a skupina $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, kde znamená n celé číslo 0 až 2, R^a atom vodíku, skupinu alkylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{COR}$ (kde znamená R alkylovou skupinu), R^b znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}$ (kde znamená R alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu), skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ (kde znamená R a R' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu), skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu) a R^c atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu. Jakožto reprezentativní příklady se především, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, míní 2-methoxyethylová, benzyloxymethylová a thiofen-2-ylthiomethylová skupina.

Výrazem "hydroxyalkyl" se vždy míní lineární jednovazná uhlovodíková skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo rozvětvená nasycená jednovazná uhlovodíková skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, substituovaná jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami, za podmínky, že v případě, kdy jsou obsaženy dvě hydroxylové skupiny, nejsou obě na tomtéž atomu uhlíku. Příkladně se uvádí skupina 2-hydroxyethylová, 2-hydroxypropyllová, 3-hydroxypropyllová, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropová, 2-hydroxybutyllová, 3-hydroxybutyllová, 4-hydroxybutyllová, 2,3-dihydroxypropyllová, 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyllová, 2,3-dihydroxybutyllová, 3,4-dihydroxybutyllová a 2-(hydroxymethyl)-3-hydroxypropová skupina, zvláště 2-hydroxyethyllová, 2,3-dihydroxypropyllová a 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyllová skupina.

Výrazem "cykloalkylalkyl" se vždy míní skupina obecného vzorce $-\text{R}^a\text{R}^b$, kde znamená R^a alkylenovou skupinu a R^b shora



definovanou cykloalkylovou skupinu jako je například skupina ~~cyklopropylmethyllová, cyklohexylpropyllová a 3-cyklohexyl-2-~~ methylpropyllová skupina.

Výrazem "aralkyl" se vždy míní skupina obecného vzorce $-R^aR^b$, kde znamená R^a alkylenovou skupinu a R^b shora definovanou arylovou skupinu jako je například skupina benzylová, fenylethylová a 3-(3-chlorfenyl)-2-methylpentylová skupina.

Výrazem "heteroaralkyl" se vždy míní skupina obecného vzorce $-R^aR^b$, kde znamená R^a alkylenovou skupinu a R^b shora definovanou heteroarylovou skupinu jako je například skupina pyridin-3-ylmethyllová, a 3-(benzofuran-2-yl)propyllová skupina.

Výrazem "heterocyklylalkyl" se vždy míní skupina obecného vzorce $-R^aR^b$, kde znamená R^a alkylenovou skupinu a R^b shora definovanou heterocyklylovou skupinu jako je například skupina tetrahydropyran-2-ylmethyllová a 4-methylpiperazin-1-ylethylová skupina.

Výrazem "alkoxy", "halogenalkoxy", "aryloxy", "hetaryloxy" "aralkyloxy" nebo "heteroaralkyloxy" se vždy míní skupina obecného vzorce $-OR$, kde znamená R shora blíže objasněnou skupinu alkylovou, halogenalkylovou, arylovou, heteroarylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou, jako jsou například methoxyskupina, fenoxyskupina, pyridin-2-yloxyskupina a benzyloxyskupina.

Výrazem "případný" nebo "popřípadě", se vždy míní, že je určitá okolnost možná, nikoliv však vždy nutná. Například se výrazem "heterocyklická skupina popřípadě monosubstituovaná nebo disubstituovaná alkylovou skupinou" míní, že alkylová skupina může být obsažena jako substituent, její obsah však není nutný a v popise se uvádějí jak heterocyklická skupina monosubstituovaná a disubstituovaná alkylovou skupinou, tak

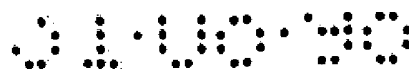


heterocyklická skupina prostá alkylové skupiny jakožto substituentu.

Výrazem "skupina chránící aminoskupinu" se vždy míní skupina chránící atom dusíku před proběhnutím nežádoucích reakcí v průběhu přípravy žádané sloučeniny, jako je například skupina benzylová, benzyloxykarbonylová (CBZ), terc.-butoxykarbonylová (BOC) a trifluoracetylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají stejný molekulový vzorec, liší se však povahou nebo sledem vazeb svých atomů nebo uspořádáním atomů v prostoru a označují se proto jako izoméry. Izoméry, které se liší uspořádáním svých atomů v prostoru, se označují jako stereoizoméry. Stereoizoméry, které nejsou svým vzájemným zrcadlovým obrazem, se označují jako "diastereoméry" a které nejsou vzájemným na sobě naložitelným zrcadlovým obrazem se nazývají "enantiomery". Pokud má sloučenina obecného vzorce I centrum asymetrie, například centrum vázané na čtyři různé skupiny, je možná dvojice enantiomerů. Enantiomer se může charakterizovat absolutní konfigurací svého centra asymetrie a je popsán R- a S- sekvenčními pravidly podle Cahn a Preloga nebo způsobem, jakým molekula otáčí rovinu polarizovaného světla a je označován jako pravotočivý nebo levotočivý (to je jako (+) nebo (-) izomér). Chirální sloučenina může existovat buď jako jednotlivý enantiomer nebo jako jejich směs. Směs, obsahující stejné podíly enantiomerů se označuje jako "racemická směs".

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají jedno nebo několik center asymetrie. Takové sloučeniny se mohou připravit jakožto jednotlivé (R)- nebo (S)-stereoizoméry nebo jako jejich směs. Například jestliže skupiny symbolu R³ a R⁴ jsou ve sloučenině obecného vzorce I různé, potom atom uhlíku, na který jsou vázány, je centrem asymetrie a sloučenina obecného vzorce I může být v podobě (R)- nebo (S)-stereoizoméru. Po-

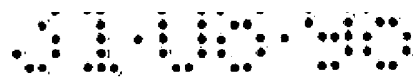


kud není uvedeno jinak, zahrnuje určitá sloučenina v popise a v patentových nárocích jak jednotlivé enantiomery, tak jejich směsi a racemáty. Způsob stanovení stereochemie a oddělování stereoizomérů jsou v oboru dobře známy (J. March, "Advanced Organic Chemistry, 4. vydání, kapitola 4, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Výrazem "farmaceuticky vhodný excipient" se vždy míní excipient vhodný pro přípravu farmaceutických prostředků, který je obecně bezpečný, netoxický a nemá biologicky nebo jinak nežádoucí vlastnosti a jde o excipient vhodný pro veterinární a humánní farmaceutické účely. Výrazem "farmaceuticky vhodný excipient" se zde vždy míní jeden nebo několik takových excipientů.

Výrazem "farmaceuticky vhodná sůl" sloučeniny obecného vzorce I se vždy míní sůl vhodná pro farmaceutické účely, která má žádoucí farmakologickou účinnost mateřské sloučeniny. Jako takové soli se příkladně uvádějí:

1) Adiční soli s kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná a fosforečná, a jako jsou organické kyseliny, například kyselina octová, propionová, hexanová, cyklopentanpropionová, glykolová, hroznová, mléčná, malonová, jantarová, jablečná, meleinová, fumarová, vinná, citronová, benzoová, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, skořicová, mandlová, methansulfonová, ethansulfonová, 1,2-ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, 4-chlorbenzensulfonová, 2-naftalensulfonová, 4-toluensulfonová, kafersulfonová, 4-methylbicyklo[2,2,2]okt-2-en-1-karboxylová, glukohexonová, 4,4'-metylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-karboxylová, 3-fenylpropionová, trimethyloctová, terc.-butyloctová, laurylsírová, glukonová, glutamová, hydroxynaftoová, salicylová, stearová a mukonová kyselina.



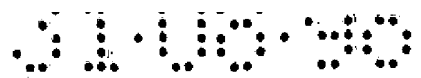
2) Soli, vytvořené náhradou kyselinového protonu v mateřské sloučenině kovovým iontem, například iontem alkalického kovu, kovu alkalické zeminy nebo hlinitým iontem nebo koordinací s organickou zásadou, jako je například ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, tromethamin a N-methylglukamin.

Výrazem "uvlňovaná skupina" se vždy míní skupina běžně používaná v organické chemii, to je atom nebo skupina schopná náhrady nukleofilem a příkladně se jako taková skupina uvádí atom halogenu, alkansulfonyloxyskupina, arensulfonyloxyskupina, esterová skupina nebo aminoskupina, například atom chloru, bromu, jodu, mesyloxyskupina, tosyloxyskupina, trifluorsulfonyloxyskupina, methoxyskupina a N,O-dimethylhydroxylaminoskupina.

Výrazem "prodroga" se vždy míní jakákoliv sloučenina, ze které se uvolňuje aktivní mateřská droga obecného vzorce I in vivo, jestliže se taková sloučenina podá savcům. Prodrogy sloučeniny obecného vzorce I se připravují modifikací funkčních skupin obsažených ve sloučenině obecného vzorce I, přičemž se taková modifikační skupina může odštěpit in vivo za uvolnění mateřské sloučeniny. Prodrogy zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, jejichž hydroxyskupina, sulfhydrylová skupina nebo aminoskupina je vázána na jakoukoliv skupinu, která se může in vivo odštěpit za regenerace původní hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo sulfhydrylové skupiny. Jakožto příklady takových prodrog se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí estery (například acetát, formát, benzoát), karbamáty (například N,N-dimethylaminokarbonyl) hydroxylových funkčních skupin ve sloučenině obecného vzorce I.

Výrazem "ošetřování" nemoci se vždy míní

1) předcházení nemoci, tedy opatření, aby se nevyvinuly klinické symptomy nemoci savců ohrožených nebo predisponovaných pro onemocnění, kteří však dosud symptomy nemoci nema-



jí,

- 2) inhibice onemocnění, to znamená zastavení nebo snížení vývoje nemoci nebo jejích klinických symptomů, nebo
- 3) zmírnění nemoci, to je dosažení ústupu nemoci nebo jejích klinických symptomů.

Výrazem "terapeuticky účinné množství" se vždy míní množství sloučeniny obecného vzorce I, které při podání savcům za účelem ošetřování nemoci je proti nemoci dostatečně účinné. Terapeuticky účinné množství závisí na určité použité sloučenině, na druhu a závažnosti onemocnění a na věku, hmotnosti a podobných charakteristikách ošetřovaného jedince.

Názvosloví používané pro sloučeniny obecného vzorce I je založeno na pravidlech IUPAC, například:

sloučenina obecného vzorce I, kde znaená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R¹, R² a R³ atom vodíku, R⁴ 1-methylethylovou skupinu, E skupinu -C(O)NH-, F vazbu, Q skupinu -CH₂-, Ar skupinu fenylovou, Ar¹ skupinu 3,4-chlorfenylovou a stereochemie na atomu uhlíku, na který jsou skupiny symbolu R³ a R⁴ vázány, je RS, se označuje jako N-{1(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}benzamid,

sloučenina obecného vzorce I, kde znaená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R¹, R² a R³ atom vodíku, R⁴ 1,1-dimethylethylovou skupinu, E skupinu -NHC(O)NH-, F vazbu, Q skupinu -CH₂-, Ar skupinu fenylovou, Ar¹ skupinu 3,4-chlorfenylovou a stereochemie na atomu uhlíku, na který jsou skupiny symbolu R³ a R⁴ vázány, je RS, se označuje jako N-{1(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-3-fenylmočovina,

sloučenina obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R¹, R² a R³ atom vodíku, E skupinu -C(O)NR⁵-,



R^4 a R^5 vytvářejí spolu 3-pyrrolinový kruh, F vazbu, Q skupinu $-\text{CH}_2-$, Ar skupinu 4-methylfenylovou, Ar^1 skupinu 3,4-chlorfenylovou a stereochemie na atomu uhlíku, na který jsou skupiny symbolu R^3 a R^4 vázány, je RS, se označuje jako {2(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-1-(4-methylbenzoyl)}-3-pyrrolin,

sloučenina obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku, U atom uhlíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, R^4 1-methylethylovou skupinu, E skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$, F vazbu, Q skupinu $-\text{CH}_2-$, Ar skupinu 4-methylfenylovou, Ar^1 skupinu 3,4-chlorfenylovou a stereochemie na atomu uhlíku, na který jsou skupiny symbolu R^3 a R^4 vázány, je S, se označuje jako N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid.

V následujících tabulkách se uvádějí reprezentativní sloučeniny podle vynálezu. V prvním sloupci se vždy uvádí číslo sloučeniny, údaj $^{\circ}\text{C}$ se týká teplot tání a v posledním sloupci se uvádějí hmotová spektra. Za tabulkami se vždy sloučeniny některých pořadových čísel uvádějí svým jménem.

V tabulce I se uvádějí reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, Q skupinu $-\text{CH}_2-$, E skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ - a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce II se uvádějí reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku, U atom uhlíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, E skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ - a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce III se uvádějí reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, Q skupinu $-\text{CH}_2-$, E skupinu



$-C(O)NR^5-$, R^5 a R^4 s atomem, na který jsou vázány, vytvářejí heterocykloaminoskupinu a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce IV se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, Q skupinu $-CH_2-$, E skupinu $-NHC(O)NH-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce V se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku, U atom uhlíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, skupinu $-NHC(O)NH-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce VI se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, Q skupinu $-CH_2-$, E skupinu $-NHC(S)NH-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce VII se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, Q skupinu $-CH_2-$, E skupinu $-SO_2NH-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

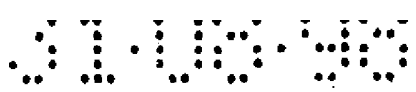
V tabulce VIII se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U atom dusíku, n a m 1, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, Q skupinu $-CH_2-$, E skupinu $-NHC(O)-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

V tabulce IX se uvádějí representativní sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku, U atom uhlíku, n a m 1, R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku, F vazbu, Q skupinu $-CH_2-$, E skupinu $-C(O)NH-$ a ostatní symboly mají v tabulce uvedený význam.

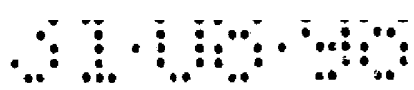
Tabulka I



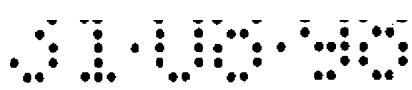
CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	°C	m/e
1	(R)	4-methylfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl . 2HCl	232-232.4	
2	(S)	4-methylfenyl	vazba	1,1-dimethylethyl	3,4-dichlorofenyl . 2HCl	238-242	
3	(S)	4-methylfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl . 2HCl	222,5-223	
4	(RS)	3,4-methylenedioxyfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		477
5	(RS)	3,4-difluorofenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		469
6	(RS)	thiofen-2-yl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		439



CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	°C	mp/e
7	(RS)	2-pyridyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl .2HCl	226,2-229,9	
8	(S)	4-methylfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl .2HCl	229-229,6	
9	(RS)	4-methylfenyl	vazba	1-methylethyl	4-nitrofenyl		424
10	(R)	3-kyanofenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		458
11	(RS)	4-methyltiofenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		
12	(RS)	4-acetylfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		475
13	(RS)	2-benzofuranyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		473
14	(RS)	4-N,N-dimethyl- amino fenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		476
15	(RS)	2-indolyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		472
16	(RS)	4-bifenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		509
17	(RS)	4-methylsulfonyl- fenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		511
18	(RS)	4-amincfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		448
19	(S)	2-naftyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorofenyl		483



CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	°C	m/e
20	(RS)	4-pyridyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl .2HCl	150-153	
21	(RS)	4-ethylenfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		459
22	(S)	4-methylfenyl	vazba	cyklohexyl	3,4-dichlorfenyl .2HCl	145,9-148,2	
23	(RS)	4-methylfenyl	vazba	n-propyl	3,4-dichlorfenyl .2HCl	199,5-203,5	
24	(RS)	2-chinolinyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		484
25	(RS)	thiofen-2-yl	-CH ₂ -	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		453
26	(RS)	4-kyanofenyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorofenyl		424
27	(S)	4-amino-5-chloro-2-methoxyfenyl	vazba	1,1-dimethylethyl	3,4-dichlorfenyl .2HCl	194,8-196,1	
28	(RS)	4-(pyrrol-1-yl)fenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		498
29	(RS)	5-nitrofurán-2-yl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		468
30	(RS)	5-methoxyindol-2-yl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		502
31	(RS)	3,4-methylenedioxyfenyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorofenyl		443



CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	°C	m/e
32	(RS)	fenyli	-(CH ₂) ₂ -	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		461
33	(S)	4-chlorfenyli	vazba	methyl	3,4-dichlorfenyli .2HCl	244-246.5	
34	(RS)	4-chlorfenyli	vazba	fenyli	3,4-dichlorfenyli .2HCl	117-183	
35	(R)	4-chlorfenyli	vazba	cyklohexyli	3,4-dichlorfenyli	149-155	
36	(RS)	5-chloroindol-2-yl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		506
37	(RS)	4-bifenyli	vazba	2-methylpropyl	3,4-dichlorfenyli		523
38	(RS)	3-chloro-2-nitrofenyli	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		512
39	(RS)	2,4,6-trimethylfenyli	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		475
40	(RS)	4-chlorfenyli	vazba	benzyl	3,4-dichlorfenyli .2HCl	137-142	
41	(RS)	antrachinon-2-yl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		563
42	(RS)	benzothiofen-2-yl	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyli		455
43	(RS)	2-fenoxyfenyli	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		525
44	(RS)	4-methylfenyli	ethylen.	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyli		473
45	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyli		



CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	°C	m/e
46	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	4-nitrofenyl		
47	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	3,4-difluorfenyl		
48	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1,1-dimethylethyl	3,4-dichlorfenyl		
49	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	2,3-dichlorfenyl		
50	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	3-methyl-4-nitrofenyl		
51	(RS)	4-methylfenyli	vazba	1-methylethyl	3-chloro-4-fluorfenyl		
52	(R)	4-methylfenyli	vazba	1,1-dimethylethyl	3-chloro-4-fluorfenyl		
53	(R)	4-methylfenyli	vazba	1,1-dimethylethyl	3-methylbenzothiofen-2-yl		
54	(R)	4-methylfenyli	vazba	1,1-dimethylethyl	1-acetylinol-3-yl		
55	(R)	4-methylfenyli	vazba	1,1-dimethylethyl	5-nitrothiofen-3-yl		
56	(R)	chinolin-3-yl	vazba	1,1-dimethylethyl	3,4-dichlorfenyl		

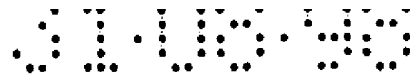
2. N-{1(S)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid, dihydrochloridová súľ.
3. N-{1(S)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methoxybenzamid, dihydrochloridová súľ.
4. N-{1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3,4-methylenedioxybenzamid.
7. N-{1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl} pikolinamid, dihydrochloridová súľ.

8. N-({1(S)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl.
19. N-({1(S)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-2-naftalenamid.
25. N-({1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-2-(thiofen-2-yl)acetamid.
35. N-({1(R)-cyklohexyl-2-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]ethyl}-4-chloro-benzamid.
37. N-({1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-3-methylbutyl}-4-phenylbenzamid).
44. N-({1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(4-methylfenyl)akrylamid.

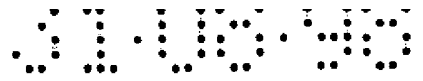
Tabulka II



CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	°C	m/e
57	(S)	4-methylfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl · HCl	87-90	
58	(S)	4-methylfenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl · HCl	153,1-154,2	
59	(RS)	4-methylfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ NHC(O)-	4-amino-5-chloro-2-methoxyfenyl		515.6



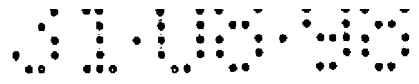
CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	°C	m/e
60	(RS)	4-chlorophenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl		467.86
61	(S)	4-chlorophenyl	1,1,- dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl	63-68	
62	(RS)	4-methylphenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	4-chlorophenyl . HCl	123-128	
63	(R)	4-(2-acetylaminoethyl)phenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl . HCl	113,3-113,9	
64	(R)	4-[(2-(R)-amino-3-methylbutyrylamino)ethyl]phenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl . 2 HCl	191-199	
65	(R)	4-(2-aminoethyl)phenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl . 2 HCl	192-198	
66	(R)	4-aminomethylphenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl . 2 HCl		476
67	(R)	chinolin-3-yl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl . HCl		534
68	(R)	4-methylphenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	4-nitrophenyl		
69	(R)	pyridin-2-yl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	4-nitrophenyl . HCl		425



CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	°C	m/e
70	(R)	pyridin-2-yl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	4-nitrofenyl		
71	(R)	5-methylthiofen-2-yl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl	45-47.5	
72	(R)	4-(2-aminoethyl)-fenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . 2 HCl		476
73	(R)	4-methylfenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl	153.1-154.2	
74	(R)	4-methylsulfonyl-fenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl	205-214	
75	(R)	5-methylthiofen-2-yl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl	161-162.5	
76	(R)	4-hydroxymethyl-fenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl		463

57. N-(1(S)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl)-4-methylbenzamid, hydrochlorová sůl.

59. N-(1(RS)-[4-(4-Amino-5-chloro-2-methoxyphenylcarbonylaminomethyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl)-4-methylbenzamid.



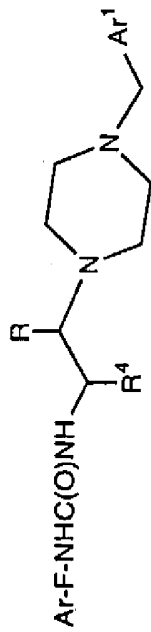
Tabulka III



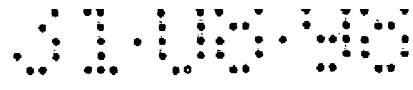
CPD #	Stereo-chem.	Ar	-NR ⁵	Ar ¹	°C
77	(RS)	4-methylfenyl	piperidino	3,4-dichlorfenyl · 2HCl	259,6-260
78	(R)	4-methylfenyl	pyrrolidino	3,4-dichlorfenyl · 2HCl	249,6-250,1
79	(RS)	4-chlorofenyl	piperidino	3,4-dichlorfenyl · 2HCl	239,6-240,5
80	(RS)	4-methylfenyl	3-pyrrolino	3,4-dichlorfenyl · 2HCl	242-243

77. {1-(4-Methylbenzoyl)-2(RS)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]}piperidin. dihydrochloridová sůl.

Tabulka IV

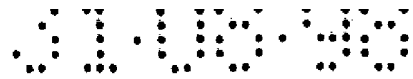


CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R+R ⁴	R	R ⁴	Ar ¹	°C	m/e
81	(R)	3-methoxyfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		478
82	(RS)	2,5-dimethoxyfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		508
83	(RS)	2-ethylfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		477
84	(RS)	3-methoxyfenyl	vazba	cyklohexyl			3,4-dichlorfenyl		491.46
85	(RS)	3-ethylfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		476
86	(RS)	2-ethoxyfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		492
87	(RS)	2,3-dichlorfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		516
88	(RS)	3-bromfenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		526
89	(RS)	fenyl	vazba		H	1-methylethyl	4-chlorfenyl		414



CPD #	Stereo-chem.	Ar	F	R+R ⁴	R	R ⁴	Ar ¹	σ_c	m/e
90	(RS)	3-chloro-2-methyl-fenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		496
91	(RS)	3-acetyl fenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		490
92	(RS)	fenyl	-CH ₂ -		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		462
93	(R)	2,4,6-trimethyl fenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	271,1-275,5	
94	(RS)	4-methylthio fenyl	vazba		H	2-methylpropyl	3,4-dichlorfenyl		508
95	(RS)	4-(2,2,2-trifluoroethyl) fenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl		532
96	(RS)	3-kyanofenyl	vazba		H	2-methylpropyl	3,4-dichlorfenyl		487
97	(RS)	3-amino karbonyl-fenyl	vazba		H	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl . 2 HCl		492

- 82. 1-{1(R)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)-2-thiomočovina.
- 84. 1-{2(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-(3-methoxyfenyl)-2-thiomočovina.
- 92. 1-{1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-benzylmočovina.

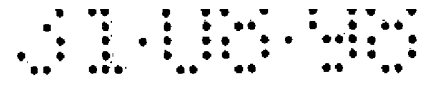


Tabulka V



CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	°C	m/e
98	(S)	3-methoxyfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl	97,5-99,5	
99	(S)	3-methoxyfenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl	75,1-80,3	
100	(S)	4-methylfenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl	109,5-111	
101	(S)	3-karboxyfenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl		506
102	(S)	3-amino-karbonyl-fenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl		505
103	(S)	3,5-dimethoxyfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl . HCl		508
104	(RS)	3,4-dimethoxyfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl		508
105	(R)	3-methoxyfenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorofenyl		478

CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	°C	m/e
106	(S)	3-methoxyphenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl, TFA		492
106B	(R)	3,4,5-trimethoxyphenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl		
106C	(R)	3,4,5-trimethoxyphenyl	1,1-dimethylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl		
106D	(R)	3-methylsulfonylamino phenyl	1-methylethyl	-CH ₂ -	3,4-dichlorophenyl		



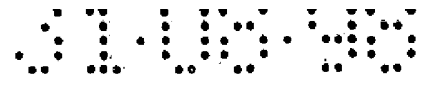
CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	
					súl	

98. 1-[(1*S*)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl]-3-(3-methoxyphenyl)močovina

Tabulka VI



CPD #	Stereo-chem	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	m/e
107	(RS)	3-methylfenyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyl	444
108	(RS)	2-fluorfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	482
109	(RS)	1-naftyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyl	480
110	(RS)	2-methoxyfenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	494
111	(RS)	3-methylthiofenyl	vazba	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	510
112	(RS)	2,4-difluorfenyl	vazba	2-methylpropyl	3,4-dichlorfenyl	514



CPD #	Stereo-chem,	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	m/e
113	(RS)	4-N,N-dimethylamino-fenyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyl	473
114	(RS)	4-methoxyfenyl	-CH ₂ -	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	508
115	(RS)	4-trifluoromethylfenyl	vazba	1-methylethyl	4-chlorfenyl	498
116	(RS)	3-chlorfenyl	vazba	2-methylpropyl	3,4-dichlorfenyl	512

107. 1-{1(RS)-[4-(4-Chlorobenzyl)piperazin-1-yl]-2-methylpropyl}-3-(3-methylfenyl)-2-thiomočovina,
 111. 1-{1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]-3-methylbutyl}-3-(2,4-difluorfenyl)-2-thiomočovina,

Tabuľka VII

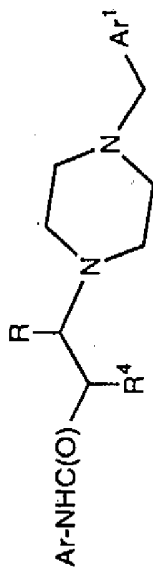


CPD #	Stereo-chem.	Ar	R ⁴	Ar ¹	m/e
117	(R)	4-fluorfenyl	1-methylethyl	3,4-dichlorfenyl	487

CPD #	Stereo-chem	Ar	R ⁴	Ar ¹	m/e
118	(RS)	4-chlorophenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	469
119	(R)	4-nitrophenyl	1-methylethyl	3,4-dichlorophenyl	514
120	(R)	thiofen-2-yl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	441
121	(RS)	4-trifluorophenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	503
122	(RS)	2,4-dichlorophenyl	2-methylpropyl	3,4-dichlorophenyl	511
123	(RS)	3-bromophenyl	2-methylpropyl	3,4-dichlorophenyl	561
124	(R)	4-methylphenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	449
125	(R)	2-chloro-4-fluorophenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	487
126	(R)	2-nitro-4-trifluoromethylphenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	480 (M+ -CF ₃)
127	(RS)	3,4-dimethoxyphenyl	1-methylethyl	4-chlorophenyl	495

117. N-(1(R)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl)-4-fluorobenzenesulfonamide.
120. N-(1(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-3-methylbutyl)-2,4-dichlorobenzenesulfonamide.

Tabulka VIII

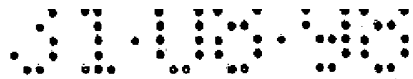


CPD #	Stereo-chem,	Ar	R+R ⁴	R ⁴	R	Ar ¹	°C	m/e
128	(RS)	4-methylfenyli		methyl	H	3,4-dichlorfenyli, 2HCl	256,2-256,7	
129	(RS)	fenyli		methyl	H	3,4-dichlorfenyli, 2HCl	262,5-262,9	
130	1(R),2(R)	4-methylfenyli	cyklopentyl			3,4-dichlorfenyli, 2HCl		446
131	1(R),2(S)	4-methylfenyli	cyklopentyl			3,4-dichlorfenyli		

128. 2-(RS)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-N-(4-methylphenyl)propionamide dihydrochloridová sůl.

130. 2-(R)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-N-(4-methylphenyl)cyclopentane-1-(R)-carboxamid.

dihydrochloridová sůl.

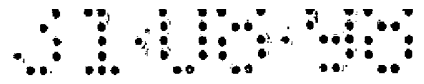


Tabulka IX



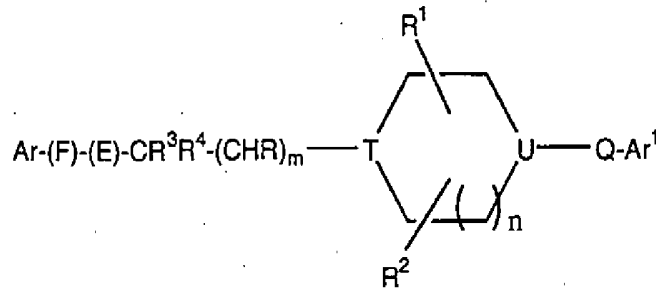
CPD #	Stereo-chem.	Ar	E	R ⁴	m	R	Ar ¹	° C
132	(RS)	4-methoxyphenyl	-NHC(O)NH-	1-methylethyl	0	H	3,4-dichlorophenyl	161,4-161,8
133	(RS)	4-methylphenyl	-C(O)NH-	1-methylethyl	1	H	3,4-dichlorophenyl	233,9-235,5

133. N-({1-[1-(RS)-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropyl]-4-methylbenzamid...





Určité sloučeniny obecného vzorce I jsou výhodné.



(I)

Jakožto výhodná se jeví skupina sloučenin obecného vzorce I, kde znamená n 1; m 0 nebo 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, především methylenovou skupinu; a E skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ a $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin je ještě výhodnější skupina sloučenin, kde znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku; a E skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ a především $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

Jinou velmi výhodnou je skupina sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku a E skupinu $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ a zvláště skupinu $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

Z těchto výhodných a ještě výhodnějších skupin sloučenin obecného vzorce I je obzvláště výhodnou skupina sloučenin, kde znamená T a U vždy atom dusíku.

Ještě další obzvláště výhodnou skupinou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku a U atom uhlíku.

Ještě další obzvláště výhodnou skupinou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku.



V rámci shora uvedených výhodných sloučenin jsou především výhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T a U vždy atom dusíku nebo T atom dusíku a U atom uhlíku, přičemž nejvýhodnější jsou sloučeniny, kde znamená R^4 alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, s výhodou skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou, především skupinu 1-methylethylovou nebo 1,1-dimethylethylovou; Ar skupinu heteroarylovou nebo arylovou, s výhodou skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou, nebo 5-methylthiofen-2-ylovou, nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylen-dioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu $COOH$, výhodněji fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu methylovou, methoxyskupinu, atom fluoru, chloru, dimethylaminoskupinu, acetylovou skupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methylen-dioxyskupinu, skupinu obecného vzorce $-SO_2Me$, skupinu 2-acetylaminoethylovou, 2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethylovou, 2-aminoethylovou, aminomethylovou, hydroxymethylovou, aminokarbonylovou, $-COOH$, zvláště skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylen-dioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-amino-karbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou,



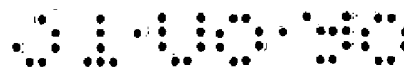
3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou; a

Ar¹ skupinu heteroarylovou nebo arylovou, s výhodou skupinu 1-acetyлиндol-3-ylovou, 3-methylbenzothiofen-2-ylovou nebo 5-nitrothiofen-3-ylovou nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu), výhodněji fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu methylovou, methoxyskupinu, atom fluoru, chloru, trifluormethylovou skupinu a nitroskupinu, nejvýhodněji skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou a 3,4-dichlorfenylovou skupinu.

Ze shora uvedených, zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce, kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku jsou nejvýhodnějšími sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, s výhodou skupinu methylovou, 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu;

Ar skupinu heteroarylovou nebo arylovou, s výhodou skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou, nebo 5-methylthiofen-2-ylovou, nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylen-dioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu,

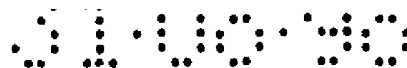


skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH , výhodněji fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu methylovou, methoxyskupinu, atom fluoru, chloru, dimethylaminoskupinu, acetylovou skupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, methyldioxyskupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{Me}$, skupinu 2-acetylamoethylovou, 2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethylovou, 2-aminoethylovou, aminomethylovou, hydroxymethylovou, aminokarbonylovou, $-\text{COOH}$, zvláště skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methyldioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamo)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou; a

Ar^1 skupinu heteroarylovou nebo arylovou, s výhodou skupinu 1-acetyllindol-3-ylovou, 3-methylbenzothiofen-2-ylovou nebo 5-nitrothiofen-3-ylovou nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxyskupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, výhodněji fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu methylovou, methoxyskupinu, atom fluoru, chloru, trifluormethylovou skupinu a nitroskupinu, nejvýhodněji skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou a 3,4-dichlorfenylovou skupinu.



Ze shora uvedených výhodných skupin sloučenin jsou obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; a E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ a $-N(R^6)C(O)-$, zvláště skupina sloučenin, kde znamená R , R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku; a E skupinu $-C(O)N(R^5)-$; zvláště když T a U znamená atom dusíku; zvláště když R^4 znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R^5 atom vodíku, zvláště přičemž Ar a Ar^1 znamená arylovou skupinu, přičemž znamená zvláště R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkokyskupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methyldioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu $COOH$, a Ar^1 skupinu fenylovou s výhodou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkokyskupinu, atom halogenu, trifluormethylovou, nitroskupinu nebo monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, zvláště přičemž znamená a Ar skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methyldioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamo)ethyl]fenylovou, 4-[2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl]fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-a-



minofenylovou; a

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou a 3,4-dichlorfenylovou skupinu, přičemž především znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, Ar skupinu 4-methylfenylovou, Ar¹ skupinu 3,4-dichlorfenylovou a Q methylenovou skupinu. Název této zvláště výhodné sloučeniny je N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamiddihydrochloridová sůl; mebo znamená R⁴ skupinu 1,1-dimethylethylovou, Ar skupinu 4-methylfenylovou, Ar¹ skupinu 3,4-dichlorfenylovou a Q methylenovou skupinu. Název této zvláště výhodné sloučeniny je N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamiddihydrochloridová sůl.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, T a U znamená atom dusíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ atom m vodíku, přičemž Ar znamená skupinu arylovou a Ar¹ znamená skupinu heteroarylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylen-dioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'' (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH a Ar¹ skupi-



nu 1-acetykindol-3-ylovou, 3-methylbenzothiofen-2-ylovou nebo 5-nitrothiofen-3-ylovou.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, T a U znamenají vždy atom dusíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ atom vodíku, přičemž Ar znamená heteroarylovou skupinu a Ar¹ znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou, nebo 5-methylthiofen-2-ylovou a Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, přičemž Ar¹ znamená zvláště skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou nebo 3,4-dichlorfenylovou skupinu.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, T znamená atom dusíku a U atom uhlíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ atom vodíku, přičemž Ar a Ar¹ znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená sku-



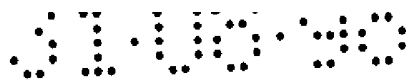
pinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methyldioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu $-COOH$ a Ar^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylskou skupinu, nitroskupinu nebo monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, přičemž však Ar znamená zvláště skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methyldioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou; a Ar^1 skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou skupinu a především přičemž znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, Ar znamená skupinu 4-methylfenylovou, Ar^1 skupinu 3,4-dichlorfenylovou a Q skupinu methylenovou. Název této zvláště výhodné sloučeniny je N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamiddihydrochloridová sůl. Nebo v případě, kdy R^4 znamená skupinu 1-methylethylovou, Ar 4-(2-aminoethyl)fenylovou, Ar^1 3,4-dichlorfenylovou, a Q skupinu methylenovou, je název této zvláště výhodné sloučeniny N-{1-(R)-[4-



(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-(2-aminoethyl)benzamiddihydrochloridová sůl.

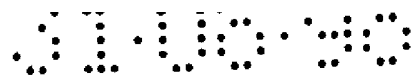
Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, T znamená atom dusíku a U atom uhlíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ atom vodíku, přičemž znamená Ar heteroarylovou skupinu a Ar¹ znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou nebo 5-methylthiofen-2-ylovou a Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, zvláště přičemž Ar¹ znamená skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou skupinu, především přičemž znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, Ar znamená skupinu 5-methylthiofen-2-ylovou, Ar¹ skupinu 3,4-dichlorfenylovou, a Q skupinu methylenovou. Název této zvláště výhodné sloučeniny je N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-5-methylthiofen-2-karboxamidhydrochloridová sůl.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, přičemž T znamená atom uhlíku a U atom dusíku; zvláště když R⁴ znamená



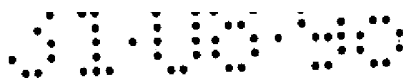
skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R^5 atom vodíku, přičemž znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar^1 znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou nebo 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylen-dioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH a Ar^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluor-methylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)-$, přičemž zvláště znamená R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku a E skupinu obecného vzorce $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, přičemž T a U znamená vždy atom dusíku; zvláště když R^4 znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R^5 a R^6 atom vodíku, přičemž znamená Ar a Ar^1 arylovou skupinu; zvláště sloučeniny, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená sku-



pinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylenedioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH a Ar^1 skupinu fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu; přičemž však Ar znamená zvláště skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylenedioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamo)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou; a Ar^1 skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou skupinu a především přičemž znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, Ar znamená skupinu 3-methoxyfenylovou, Ar^1 skupinu 3,4-dichlorfenylovou a Q skupinu methylenovou. Název této zvláště výhodné sloučeniny je 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F



vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-, T znamená atom dusíku a U atom uhlíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ a R⁶ atom vodíku, přičemž Ar a Ar¹ znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methyldioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'' (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH a Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, přičemž však Ar znamená zvláště skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methyldioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou; a Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou skupinu a především přičemž znamená R⁴ skupinu



1-methylethylovou, Ar znamená skupinu 3-methoxyfenylovou, Ar¹ skupinu 3,4-dichlorfenylovou a Q skupinu methylenovou. Název této zvláště výhodné sloučeniny je N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina.

Ze shora uvedených výhodných sloučenin jsou dále také výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená n a m 1; F vazbu; Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku; R, R¹, R² a R³ atom vodíku; E skupinu obecného vzorce -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-, T znamená atom uhlíku a U atom dusíku; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ a R⁶ atom vodíku, přičemž Ar a Ar¹ znamená skupinu arylovou; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu fenylou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, s výhodou ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methylendioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'' (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou) nebo skupinu COOH a Ar¹ skupinu fenylou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu.

Konečně jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku; n 1 a m 0; F vazbu; Q alkylenový řetězec; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-,



-SO₂N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)-, přičemž zvláště znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku a E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ atom vodíku, přičemž znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar¹ arylovou skupinu; zvláště sloučeniny, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou nebo 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methyldioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'' (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou), nebo skupinu COOH a Ar¹ skupinu fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitro skupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu.

Z těchto výhodných sloučenin jsou zvláště výhodnými sloučeniny obecného vzorce I kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku, n 1 a m 0; F vazbu; Q alkylenový řetězec; E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)-, přičemž zvláště znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku a E skupinu obecného vzorce -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-; zvláště když R⁴ znamená skupinu alkylovou nebo heteroalkylovou a R⁵ a R⁶ atom vodíku, přičemž znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar¹ arylovou skupinu; zvláště sloučeniny, kde



znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu; zvláště když Ar znamená skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou nebo 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$ (kde znamená R skupinu alkylovou, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu), methyldioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$ (kde znamená R' a R'' na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou) nebo skupinu $COOH$ a Ar^1 skupinu fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu.

Jakožto příklady obzvláště výhodných sloučenin podle vynálezu se uvádějí:

$N-\{1-(S)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2\text{-methylpropyl}\}-4\text{-methylbenzamid}$ dihydrochloridová sůl,

$N-\{1-(S)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2,2\text{-dimethylpropyl}\}-4\text{-methylbenzamid}$ dihydrochloridová sůl,

$N-\{1-(R)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2\text{-methylpropyl}\}-3-(3\text{-methoxyfenyl})\text{močovina}$,

$N-\{1-(RS)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2\text{-methylpropyl}\}-3,4\text{-methyldioxybenzamid}$,

$N-\{1-(S)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2,2\text{-dimethylpropyl}\}-4\text{-methylsulfonylbenzamid}$ dihydrochloridová sůl,

$N-\{1-(S)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2,2\text{-dimethylpropyl}\}-4\text{-acetylbenzamid}$ dihydrochloridová sůl,

$N-\{1-(S)-[4-(3,4\text{-dichlorbenzyl})\text{piperazin-1-ylmethyl}]-2,2\text{-di-$



methylpropyl}-4-dimethylaminobenzamid dihydrochloridová sůl,
N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-5-methylthiofen-2-karboxamid dihydrochloridová
sůl,

N-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-4-methoxybenzamid,

N-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-3-kyanobenzamid,

N-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3,4-difluorbenzamid,

N-{1-(RS)-[3-methyl-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-
2-methylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl,

N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-
2-methylpropyl}-1-[4-(2-acetylaminoethyl)]benzamid dihydro-
chloridová sůl,

4-[2-(2-(R)-amino-3-methylbutyrylamino)ethyl]-N-{1-[4-(3,4-
dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}benzamid
dihydrochloridová sůl,

N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-[4-(2-aminoethyl)]benzamid dihydrochloridová
sůl,

N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-(4-aminomethyl)benzamid dihydrochloridová
sůl,

1-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3-aminokarbonylfenyl)močovina,

N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-chinolin-3-karboxamid hydrochloridová sůl,

1-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-3-(3-karboxyfenyl)močovina,

1-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-3-(3-aminokarbonylfenyl)močovina,

1-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3,5-dimethoxyfenyl)močovina hydrochloridová sůl,



1-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3,4-dimethoxyfenyl)močovina,
N-{1-(RS)-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(3,4-difluorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(2,3-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(3-methyl-4-nitrobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(RS)-[4-(3-chlor-4-fluorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(R)-[4-(3-chlor-4-fluorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(R)-[4-(3-methylbenzothiofen-2-ylmethyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(R)-[4-(1-acetylindol-3-ylmethyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(R)-[4-(5-nitrothiofen-3-ylmethyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{1-(R)-[4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid,
N-{4-(R)-[4-(4-nitrobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-1-pyridin-2-karboxamid hydrochloridová sůl,
N-{1-(R)-[4-(4-nitrobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-1-pyridin-2-karboxamid,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-1-chinolin-3-karboxamid,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-

propyl}-1-(3-methyl)thiofen-2-karboxamid hydrochloridová sůl,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-
propyl}-1-[4-(2-aminoethyl)]benzamid dihydrochloridová sůl,
N-{4-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-
propyl}-1-(4-methyl)benzamid,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-(4-methyl)benzamid hydrochloridová sůl,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-(4-methylsulfonyl)benzamid,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-(5-methylthiofen-2-karboxamid hydrochloridová
sůl,
N-{4-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-1-(4-hydroxymethyl)benzamid,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina trifluoracetátová sůl,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)močovina,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-di-
methylpropyl}-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)močovina,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3-methylsulfonylaminofenyl)močovina,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3-acetylaminofenyl)močovina,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3-N-methylsulfonyl-N-methylaminofenyl)močovina,
1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-met-
hylpropyl}-3-(3-dimethylaminosulfonylaminofenyl)močovina.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou při-
pravovat četnými způsoby, známými pracovníkům v oboru. Jakož-
to výhodné způsoby se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí
níže podrobně popsané způsoby.

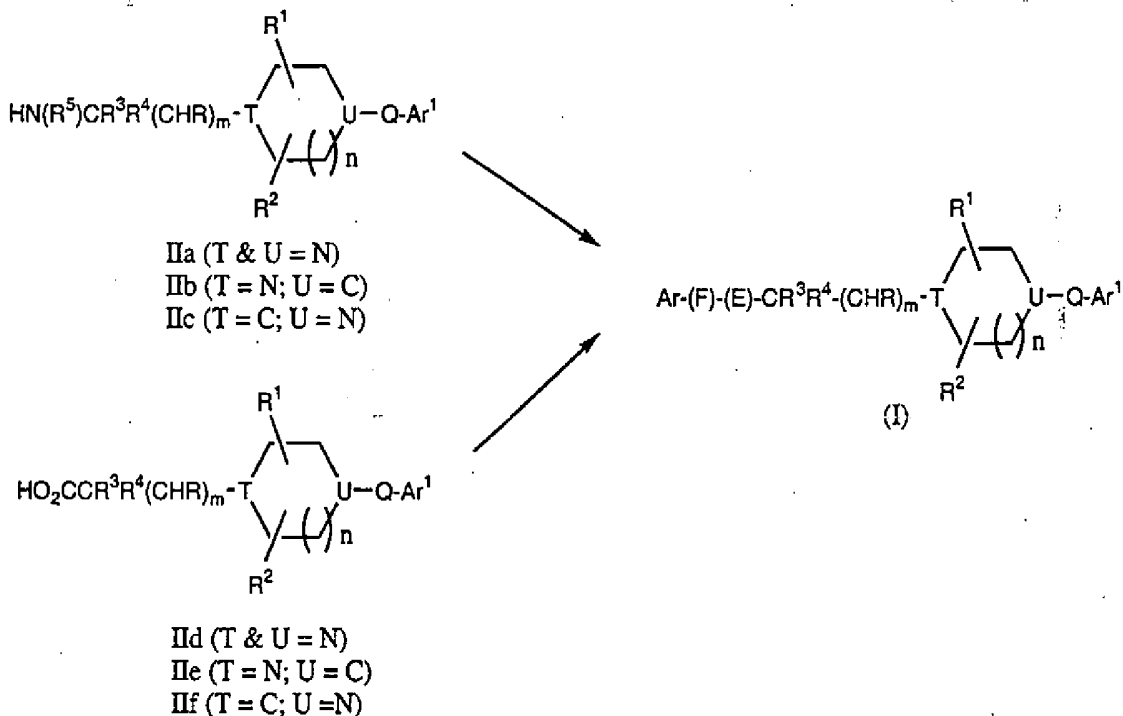
Výchozí látky a činidla, používaná pro přípravu slouče-

nin obecného vzorce I. jsou buď obchodně dostupné (Aldrich-Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Sp. st. a.; Bachem, Torrance, California Sp. st. a.; Emka-Chemie nebo Sigma (St. Louis Missouri Sp. st. a.) nebo se připravují o sobě známými způsoby (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, svazky 1 až 17, John Eiley and Sons, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, svazky 1 až 5 a Supplementals, Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions svazek 1 až 40, John Wiley and Sons, 1991; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1992; a Larock's Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. 1989). Uvedená schémata jsou toliko objasňující a jsou možné způsoby, podle kterých lze sloučeniny připravovat, a jsou možné různé obměny dále uvedených schémat v rámci vynálezu, jak je pracovníkům v oboru známo.

Výchozí látky a reakční meziprodukty se mohou popřípadě izolovat a čistit o sobě známými způsoby jako příkladně filtrací, destilací, krystalizací a chromatografií. Takové sloučeniny se charakterizují o sobě známými způsoby, včetně fyzikálních konstant a spektrálních hodnot.

Obecně se sloučeniny obecného vzorce I kde n , m , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q a Ar^1 mají shora uvedený význam, připravují z aminoalkylových derivátů obecného vzorce II(a až c) a z karboxyalkylových derivátů obecného vzorce II(d až f), jak je uvedeno ve schéma 1.

Schéma 1



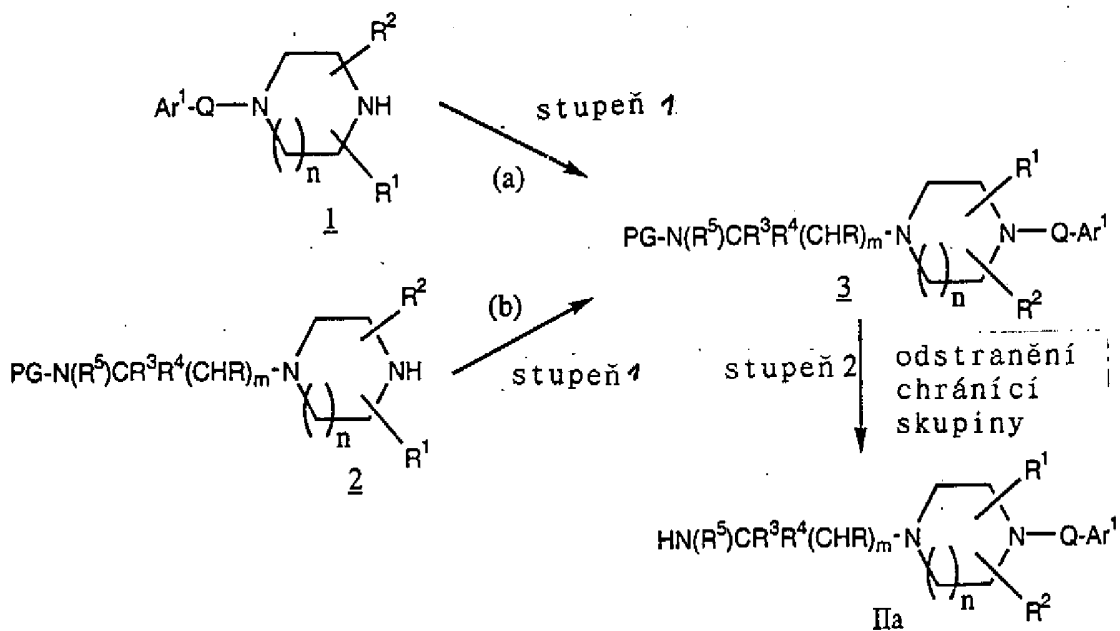
Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II(a až f) je podrobně popsán ve schématech A až E a F až J.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II(a až f)

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIa

Sloučeniny obecného vzorce IIa, kde znamená n 1 nebo 2, alespoň 1 a R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q a Ar¹ mají shora uvedený význam, se připravují způsobem podle schéma A:

Schéma A



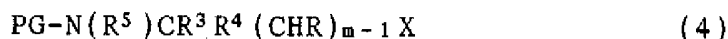


Obecně se sloučeniny obecného vzorce 1 a 2 připravují ve dvou stupních, přičemž se nejdříve sloučenina obecného vzorce 1 nebo 2 převádí na aminoalkylový derivát obecného vzorce 3 s chráněným dusíkem způsobem (a) nebo (b), načež se ze sloučeniny obecného vzorce 3 odstraní chránící skupina dále popsaným způsobem.

Příprava sloučeniny obecného vzorce 3

Způsob (a)

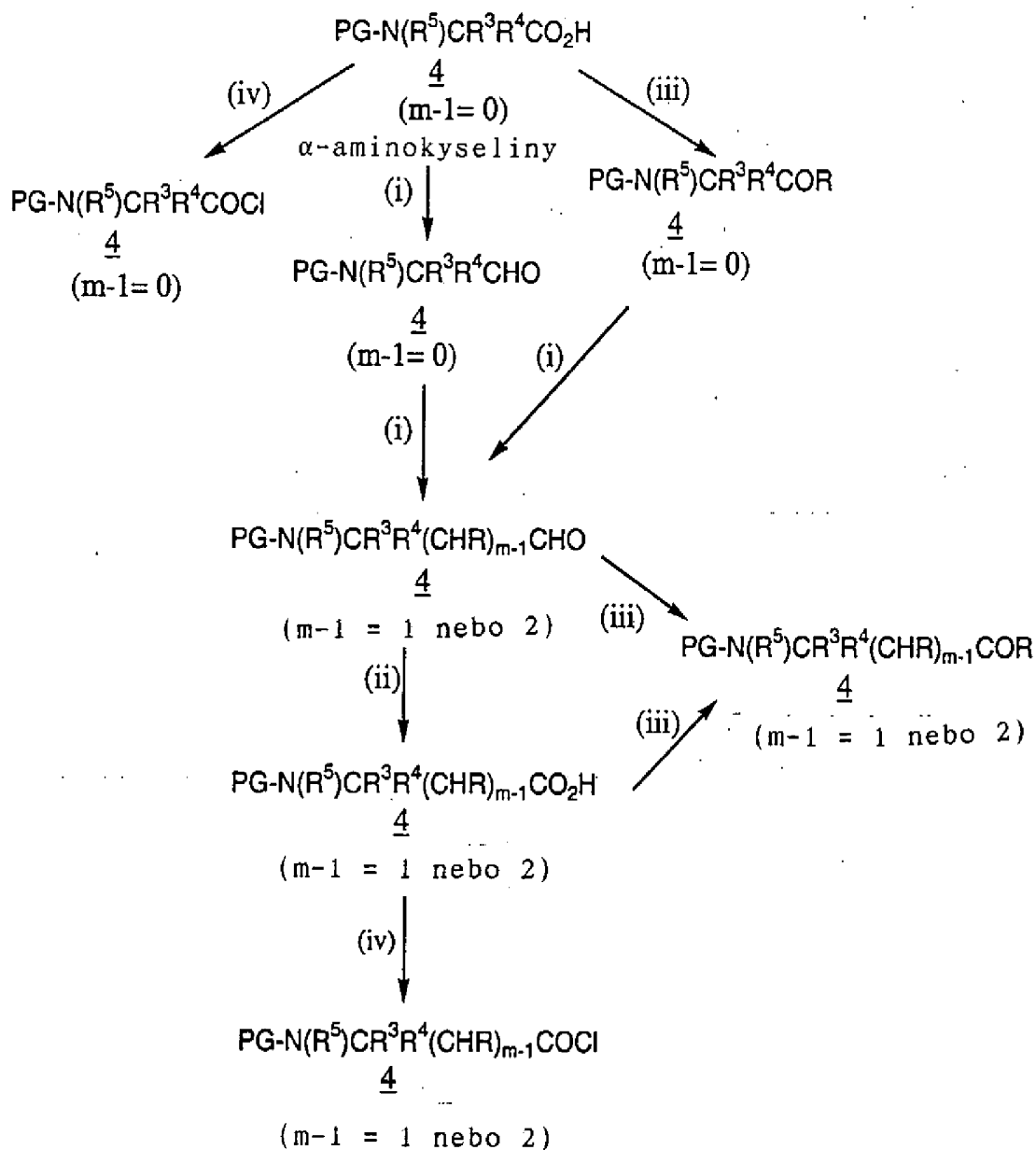
Při způsobu (a) se aminoalkylový derivát obecného vzorce 3 s chráněným dusíkem, přičemž PG znamená skupinu chránící aminoskupinu (například skupinu terc.-butoxycarbonylovou (BOC), benzyloxykarbonylovou (CBZ), benzylovou) připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce 1 se sloučeninou obecného vzorce 4

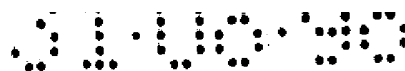


kde znamená X zbytek aldehydu (-CHO), ketonu (-C(O)R, kde znamená R alkylovou skupinu), karboxyskupinu (-COOH) nebo reaktivní karboxyskupinu, například zbytek halogenidu kyseliny. Reakční podmínky závisí na povaze skupiny X. Pokud znamená X zbytek aldehydu nebo ketonu, provádí se reakce za redukčních aminačních reakčních podmínek, například v přítomnosti vhodného redukčního činidla (jako je například kyanoborhydrid sodný a triacetoxyborhydrid sodný) a organické kyseliny (jako je například kyselina ledová octová a trifluoroctová) při teplotě místnosti za přímého získání sloučeniny obecného vzorce 3. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí halogenované uhlovodíky (například 1,2-dichlorethan a chloroform). Pokud znamená X karboxylovou skupinu, provádí se reakce v přítomnosti vhodného kopulačního činidla (jako je například N,N-dicyklohexylkarbodiimid a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid) ve vhodném rozpouštědle (například methylenchlorid a tetrahydrofuran), přičemž se bezprostředně získá amid jakožto meziproduct. Redukcí amidového meziproductu vhodným redukčním činidlem (například diboran a lithiualuminiumhyd-

rid) v etherovém organickém rozpouštědle, jako je ether nebo tetrahydrofuran, se získá sloučenina obecného vzorce 3. Pokud znamená X derivát karboxylové skupiny, například chlorid, provádí se reakce v přítomnosti vhodné zásady, například triethylaminu nebo pyridinu, v organickém rozpouštědle (například methylemchlorid, dichlorethan a N,N-dimethylformamid), přičemž se získá amid jakožto meziprodukt, který se redukuje za získání sloučeniny obecného vzorce 3, jak shora popsáno.

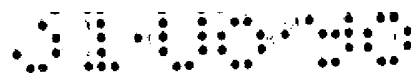
Sloučeniny obecného vzorce 4 jsou buď obchodně dostupné nebo se mohou připravovat způsoby v organické chemii o sobě známými. Několik způsobů přípravy se příkladně uvádí.





i) Aldehyd obecného vzorce 4 (X znamená skupinu -CHO), kde $m-1 = 0$, se obvykle připravuje z odpovídající přírodní nebo z nepřírodní α -aminokyseliny obecného vzorce 4, kde znamená $m-1$ nulu a X karboxylovou skupinu, redukcí karboxylové skupiny na aldehydovou vhodným redukčním činidlem, jako je například DIBAL-H^R. Aldehyd obecného vzorce 4, kde $m-1 = 1$ nebo 2, se může připravovat popřípadě z aldehydu nebo z ketonu (X znamená skupinu =COR, kde znamená R alkylovou skupinu) obecného vzorce 4, kde $m-1 = 0$ za podmínek Wittigovy reakce. Například aldehyd obecného vzorce 4, kde $m-1 = 1$ a R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, se připravuje tak, že se kondenzuje odpovídající aldehyd nebo keton obecného vzorce 4, kde $m-1 = 0$ s Wittigovým reakčním činidlem odvozeným od chlormethylmethyletheru a získaný enoetherový meziprodukt se podrobuje kyselé hydrolyze. Aldehyd obecného vzorce 4, kde $m-1 = 1$ nebo 2 a R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, se může připravovat kondenzací odpovídajícího aldehydu nebo ketonu obecného vzorce 4, kde $m-1 = 0$ s Wittigovým reakčním činidlem odvozeným od bromacetátu nebo od 2-brompropionátu a sekvenciální redukcí dvojně vazby a esterové skupiny v získaném α, β -nenasyceném esterovém meziproduktu. Dvojná vazba se redukuje za hydrogenačních reakčních podmínek a esterová skupina se redukuje na aldehydovou skupinu redukčním činidlem, jako je například DIBAL-H^R. Keton obecného vzorce 4, kde $m-1 = 0$, se může připravovat z α -aminokyselin obecného vzorce 4 převáděním α -aminokyselin obecného vzorce 4 na Weinrebův amid a jeho zpracováním organokovovým činidlem, například Grignardovým činidlem, nebo organolithným činidlem obecného vzorce RMgBr nebo RLi (kde znamená R alkylovou skupinu).

Obecně jsou jak přírodní tak nepřírodní α -aminokyseliny obchodně dostupné (Aldrich a Bachem). Jakožto příklady nepřírodních aminokyselin se uvádějí homoserin, homocystein, N- α -methylarginin, norleucin, N-methylisoleucin, fenylglycin, hydroxyprolin, pyroglutamin, ornithin, 2-aminoisomáselná kyse-

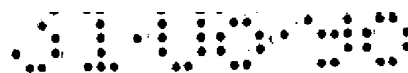


lina, 2-aminomáselná kyselina, β -cyklohexylalanin, 3-(1-naftyl)alanin, 3-(2-naftyl)alanin, citrullin, piperkolinová kyselina, piperazová kyselina, 4-chlorfenylalanin, 4-fluorfenylalanin a sarkosin. Příprava α -aminokyselin obecného vzorce 4, kde R^3 a R^5 spolu vytvářejí morfolinoskupinu a thiomorfolinoskupinu a R^4 znamená atom vodíku je popsána v literatuře (Y. Kogami, K. Okawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 60, str. 2963, 1987).

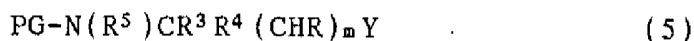
ii) Sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená X karboxylovou skupinu a $m-1$ je větší než nula, se mohou připravovat z odpovídajících aldehydů obecného vzorce 4 (kde znamená X skupinu -CHO), připravených podle odstavce (i), oxidací aldehydické skupiny vhodným oxidačním činidlem (například manganistan draselným). Nebo se mohou připravovat z α, β -nenasycených esterů, připravených Wittigovou reakcí (podle odstavce (i), redukcí dvojně vazby s následnou hydrolýzou esterové skupiny o sobě známými způsoby.

iii) Sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená X skupinu -C(O)R (kde znamená R alkylovou skupinu) $m=0, 1$ nebo 2, se mohou připravovat alkylací odpovídajících aldehydů obecného vzorce 4 (kde znamená X skupinu -CHO), Grignardovým činidlem, následnou oxidací získaného alkoholu vhodným oxidačním činidlem (například pyridiniumdichromátem). Nebo se mohou připravovat z odpovídající kyseliny obecného vzorce 4 způsobem podle odstavce (i).

iv) Sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená X skupinu derivátu kyseliny, například chloridu kyseliny, se mohou připravovat z odpovídající kyseliny obecného vzorce 4 (X znamená skupinu -COOH) (připravené podle odstavce iii) chlorováním karboxylové skupiny vhodným chloračním činidlem (například oxalylochlořidem nebo thionylchlořidem) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například methylenchlořid.



Nebo se sloučeniny obecného vzorce 3 mohou připravovat přímou reakcí za alkylačních podmínek sloučeniny obecného vzorce 1 s alkylačním činidlem obecného vzorce 5



kde znamená Y uvolňovanou skupinu (například atom chloru, bromu nebo jodu) nebo sulfonyloxyskupinu (například methylsulfonyloxyskupinu, 4-methylfenylsulfonyloxyskupinu nebo trifluoromethylsulfonyloxyskupinu). Reakce se provádí v přítomnosti zásady, jako je například uhličitán sodný, hydroxid sodný a triethylamin. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí aprotická organická rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran a N,N-dimethylformamid.

Obecně se sloučeniny obecného vzorce 5, kde znamená Y atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce 4 redukcí aldehydické, ketonové nebo karboxylové skupiny na alkoholovou skupinu s následným zpracováním vhodným halogenačním činidlem například thionylchloridem, thionylbromidem nebo tetrabrommethanem v přítomnosti trifenylfosfinu, nebo sulfonylačním činidlem (například methylsulfonylchloridem, para-toluensulfonylchloridem nebo triflikanhydridem). Jakožto vhodná redukční činidla pro aldehydickou, ketonovou nebo karboxylovou skupinu se uvádějí napříkladně lithiualuminiumhydrid a boran.

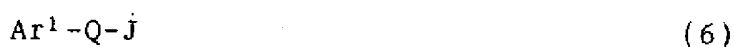
V některých případech se sloučenina obecného vzorce IIA může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce 1 s konjugovaným nitroolefinem za podmínek Michaelovy adiční reakce a následnou redukcí nitroskupiny za o sobě známých hydrogenačních podmínek. Konjugované nitroolefiny jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby (například E.J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc. 100(19), str. 8294 až 8295, 1978). Podrobný popis způsobu přípravy N-alkylaminopipe-



razinu obecného vzorce IIa tímto způsobem je v příkladu 2.

Způsob přípravy (b)

Podle způsobu (b) se připravuje na atomu dusíku chráněný aminoalkylový derivát obecného vzorce 3 reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 se sloučeninou obecného vzorce 6



kde znamená J skupinu symbolu X nebo Y shora objasněnou, za reakčních podmínek popsaných v odstavci (a). Způsob (b) je obzvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce IIa, kde Q zahrnuje amidoskupinu nebo karbonylovou skupinu.

Obecně jsou sloučeniny obecného vzorce 6 obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Například aralkylhalogenidy a aralkylkyseliny, jako jsou například benzylbromid, 3,4-dichlorbenzylbromid, fenylactová kyselina a 2-fenylpropionová kyselina, jsou obchodně dostupné. Jiné takové sloučeniny se mohou připravovat ze vhodných výchozích látek, jako jsou například fenylactová kyselina, fenylpropanol, 2-pyridinethanol a nikotinová kyselina popsányi způsoby v odstavci (a) pro přípravu sloučenin obecného vzorce 4 a 5. Sloučeniny obecného vzorce 6, kde znamená Q alkylenový řetězec přerušovaný amidoskupinou a J atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu se mohou připravovat způsobem popsaným v americkém patentovém spise číslo 4 880808.

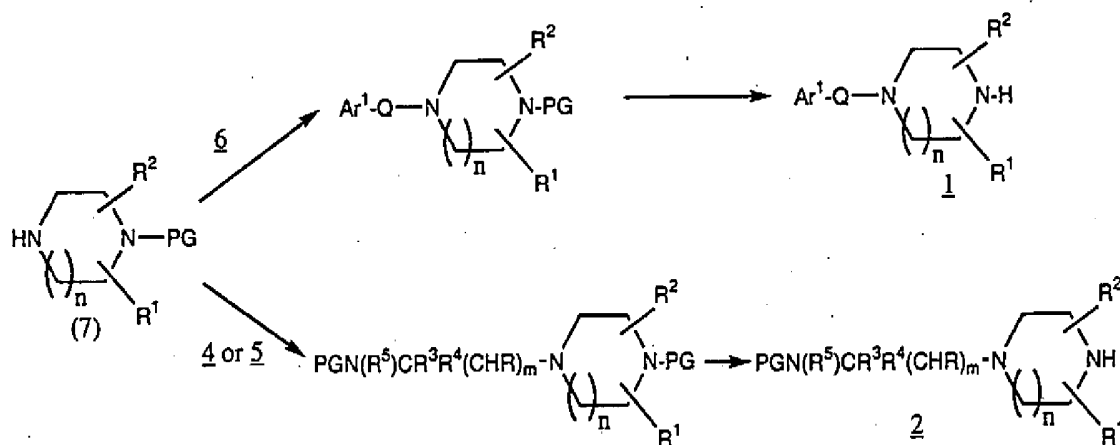
Konverze sloučenin obecného vzorce 3 na sloučeniny obecného vzorce IIa

Ve stupni 2, se, na atomu dusíku chráněné aminoalkylové deriváty obecného vzorce 3, připravené ve stupni 1 způsobem (a) nebo (b) převádějí na sloučeninu obecného vzorce IIa od-

straněním skupiny chránící aminoskupinu. Používané podmínky závisejí na povaze chránící skupiny. Například pokud je chránící skupinou terc.-butoxykarbonylová skupina, odstraňuje se tato skupina za kyselých reakčních podmínek, přičemž je-li touto chránící skupinou skupina benzylová, odstraňuje se za podmínek katalytické hydrogenace.

Sloučenina obecného vzorce IIa, kde znamená R^5 jinou skupinu než atom vodíku, se popřípadě může připravovat alkyací odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa, kde znamená R^5 atom vodíku, alkylačním činidlem obecného vzorce R^5Y , kde znamená Y uvolňovanou skupinu, za alkylačních podmínek například za použití reakčních podmínek popsaných v odstavci (a) podle schéma A.

Sloučeniny obecného vzorce 1 a 2 se připravují reakcí piperazinu nebo homopiperazinu obecného vzorce 7 se sloučeninou obecného vzorce 6 nebo 4 nebo 5 a následným odstraněním chránící skupiny za reakčních podmínek popsaných v odstavci (a).



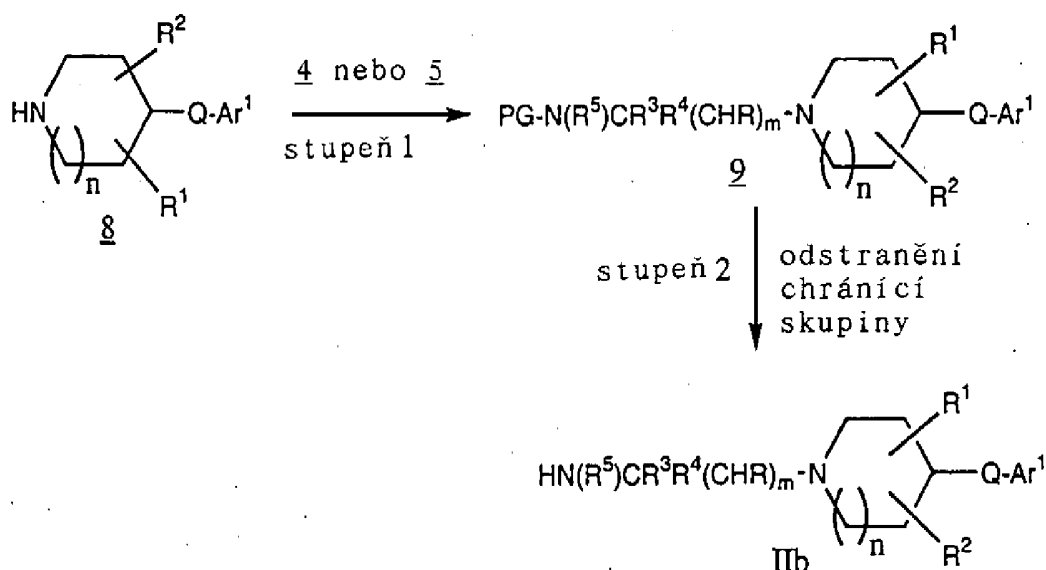
Piperaziny nebo homopiperaziny obecného vzorce 7, jako například piperazin, 2- nebo 3-methylpiperazin a homopiperazin jsou obchodně dostupné. Piperaziny obecného vzorce 7 se mohou připravovat způsoby popsanými v literatuře (například evropská

zveřejněná přihláška vynálezu číslo O 068544 a americký patentový spis číslo 3 267104). Podrobný popis způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce 1, kde znamená n 1 tímto způsobem je v příkladu 1, 5 a 7.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIb

Sloučeniny obecného vzorce IIb, kde znamená m alespoň 1 a n , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q a Ar^1 mají shora uvedený význam, se mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce 8, kde znamená n 0, 1 nebo 2 podle schéma B:

Schéma B



Obecně se aminoalkylový derivát obecného vzorce IIb připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 se sloučeninou obecného vzorce 4 nebo 5 (schéma A) za získání aminoalkylového derivátu chráněného na aminoskupině obecného vzorce 9 a následným odstraněním skupiny chránící aminoskupinu. Konverze sloučeniny obecného vzorce 8 na sloučeninu obecného vzorce IIb se provádí za reakčních podmínek popsaných pro způsob (a) schéma A.

Sloučeniny obecného vzorce 8, kde znamená n 0, 1 nebo 2 se mohou připravovat ze vhodně na atomu dusíku chráněných pyrrolidinonů, piperidinonů nebo 4-ketooktahydroazepinů o sobě známými způsoby. Níže jsou některé takové způsoby popsány:

i) Sloučeniny obecného vzorce 8, kde znamená n 0 nebo 1 a Q alkylenový řetězec, se mohou připravovat reakcí vhodně na atomu dusíku chráněného 3-pyrrolidinonu nebo na atomu dusíku chráněného 4-piperidinonu s Wittigovým reakčním činidlem $\text{Br}^-(\text{Ph})_3\text{P}^+\text{-alkylen-Ar}^1$ za získání alkenového meziprojektu. Redukcí olefinické vazby po odstranění skupiny chránící dusík se získá sloučenina obecného vzorce 8.

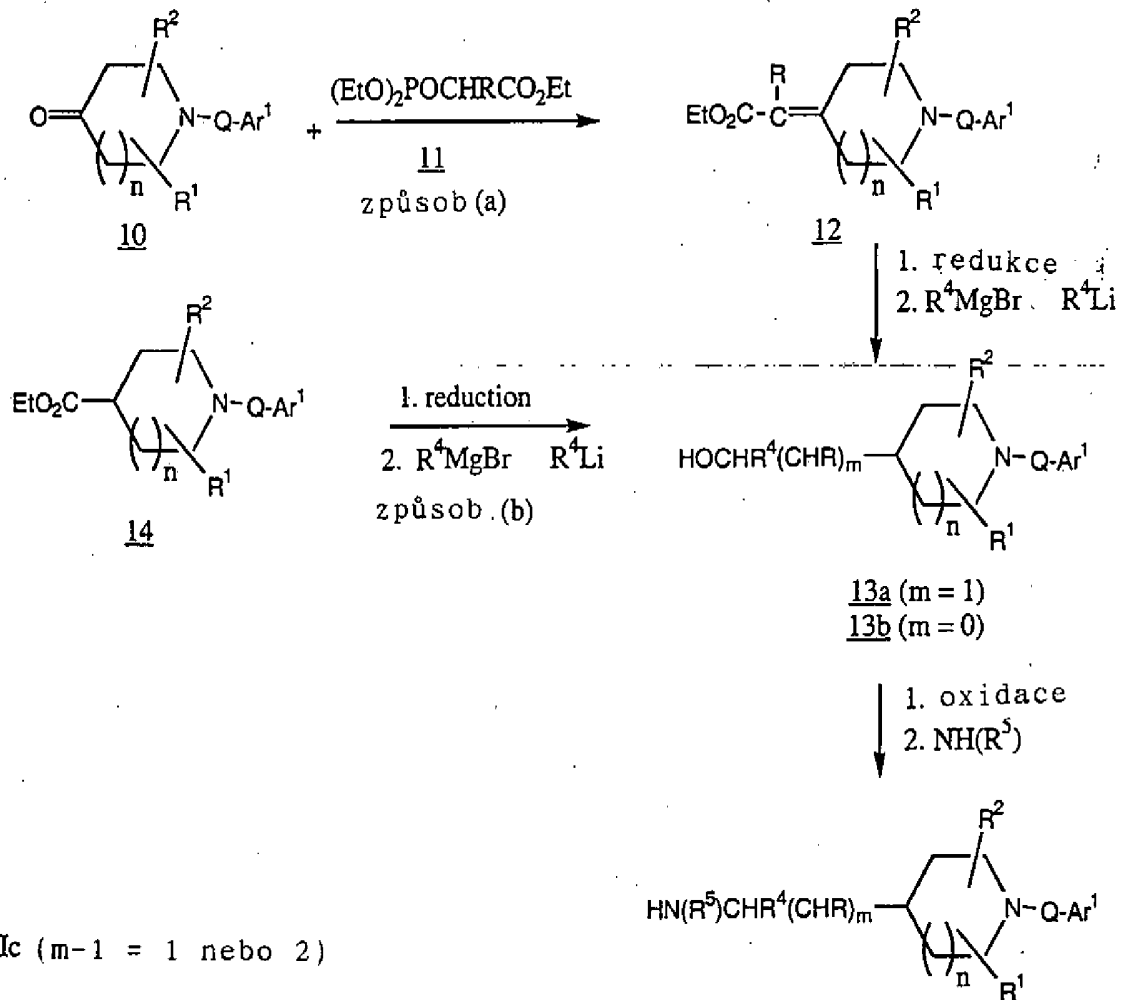
4-Hydroxypiperidiny, 3-pyrrolidinoly, 3-pyrrolidinony a 4-piperidinony jsou obchodně dostupné. 4-Ketooktahydroazepin se může připravovat z 2,4-diketo-N-benzylhexahydroazepinu (Hong Hu G. a Erik Jagdmann Jr., Tet. Lett. 36(21), str. 3659 až 3662, 1995) o sobě známými způsoby.

Podrobný popis příprav sloučenin obecného vzorce IIb tímto způsobem je v příkladu 3 a 4.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIc

Sloučeniny obecného vzorce IIc, kde znamená m 0 nebo 1, R^3 atom vodíku a n, R, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Q a Ar^1 mají shora uvedený význam, se mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce 14 nebo 10 podle schéma C:

Schéma C



Sloučenina obecného vzorce IIc, kde znamená m 1, se může připravovat způsobem (a) reakcí sloučeniny obecného vzorce 10 s fosfonátylidem obecného vzorce 11 za Wittigových reakčních podmínek, to je v přítomnosti silné nenukleofilní zásady (například hydridu sodného nebo amidu sodného) a ve vhodném aprotickém rozpouštědle (například v tetrahydrofuranu) za získání α, β -nenasyceného esteru obecného vzorce 12. α, β -Nenasycený ester obecného vzorce 12 se převádí na odpovídající derivát alkoholu obecného vzorce 13a ($m = 1$) nejdříve převedením sloučeniny obecného vzorce 12 na aldehyd, následným zpracováním organokovým činidlem, například Grignardovým činidlem nebo organolithným činidlem obecného vzorce R^4MgBr nebo R^4Li . Dvojná vazba se redukuje za hydrogenáčních reakčních podmínek a este-



rová skupina se redukuje na aldehydickou vhodným redukčním činidlem, jako je například DIBAL-H^R. Derivát alkoholu obecného vzorce 13a se pak převádí na sloučeninu obecného vzorce IIC oxidací alkoholové skupiny na ketonovou skupinu, následným zpracováním aminem obecného vzorce NH(R^S) za redukčních amináčnických reakčních podmínek. Oxidační reakce se provádí vhodným oxidačním činidlem, jako je například pyridiniumdichromát v aprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylformamid.

Sloučenina obecného vzorce IIC, kde znamená m nulu se může připravovat způsobem (b) ze sloučeniny obecného vzorce 14, převáděním sloučeniny obecného vzorce 14 na odpovídající derivát alkoholu obecného vzorce 13b (m = 0) redukcí esterové skupiny na aldehydovou skupinu a následným zpracováním vhodným organokovovým činidlem. Sloučenina obecného vzorce 13b se pak převádí na sloučeninu obecného vzorce IIC, kde znamená m nulu, oxidační nebo redukční aminací za shora popsaných podmínek. Sloučeniny obecného vzorce IIC, kde znamená m nulu, se také mohou připravovat způsobem podle zveřejněné přihlášky PCT číslo WO 92/12128.

Sloučenina obecného vzorce 10, kde znamená n 0, 1 nebo 2, se mohou připravovat N-alkylací 3-pyrrolidonu, 4-piperidonu nebo 4-ketooktahydroazepinu sloučeninou obecného vzorce Ar¹-Q-Y, kde znamená Y uvolňovanou skupinu za alkylačních podmínek popsaných v odstavci (a) (2) podle schéma A.

Sloučeniny obecného vzorce 14, kde znamená n 1, se mohou připravovat N-alkylací ethylisonipekotátu sloučeninou obecného vzorce Ar¹-Q-Y, kde znamená Y uvolňovanou skupinu za alkylačních podmínek popsaných v odstavci (a) podle schéma A.

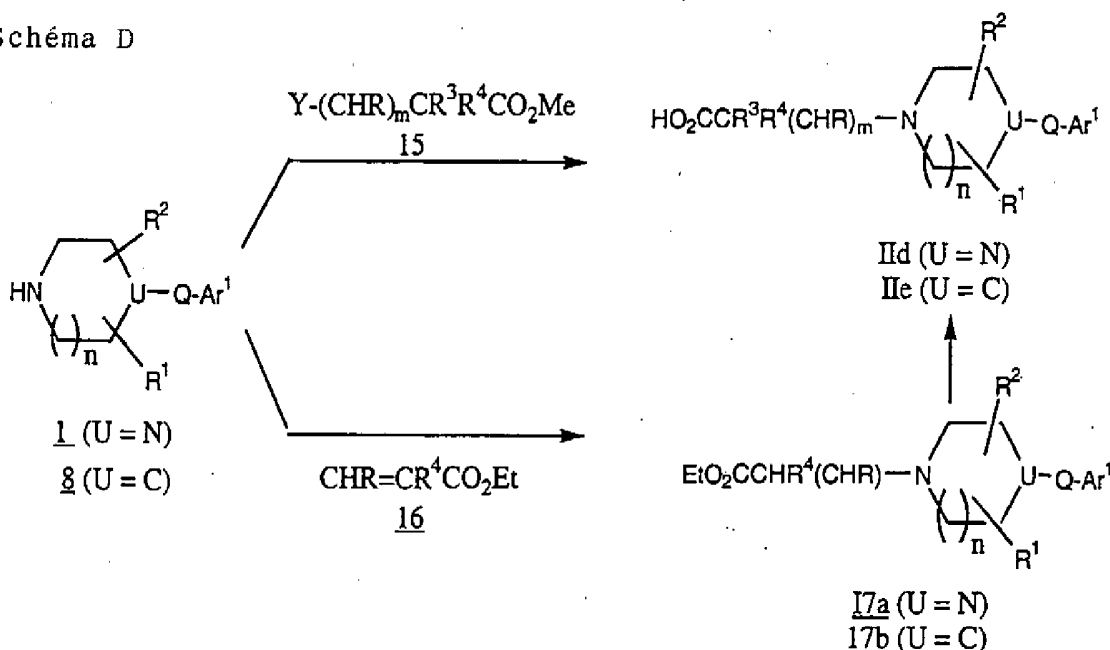
Podrobný popis přípravy sloučenin obecného vzorce IIC, kde znamená m 0 nebo 1 je v příkladu 9 a 10.



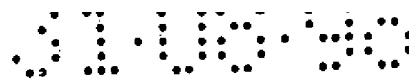
Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIId a IIe

Karboxyalkylový derivát obecného vzorce IIId (kde znamená U atom dusíku) a IIe (kde znamená U atom uhlíku), kde m, n, R, R¹, R², R³, R⁴, Q a Ar¹ mají shora uvedený význam, se mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce 1 nebo 8 podle schéma D:

Schéma D



Karboxyderivát obecného vzorce IIId nebo IIe se připravuje shora znázorněným způsobem reakcí sloučeniny obecného vzorce 1 nebo 8 s alkylačním činidlem obecného vzorce 15, kde znamená Y atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu a následnou hydrolyzou esterové skupiny. Alkylační reakce se provádí za alkylačních podmínek shora popsanych (schéma A a způsob (a)). Hydrolyza esterové skupiny se provádí v přítomnosti vodné zásady (například hydroxidu sodného nebo hydroxidu lithného) v alkoholickém organickém rozpouštědle, jako je například methanol nebo ethanol. Reakce se provádí buď při teplotě okolí nebo za zahřívání. Nebo se karboxyethylový derivát obecného vzorce IIId nebo IIe, kde znamená R³ atom vodíku, připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce 1 nebo 8 s α,β -nenasyceným esterem obecného vzorce 16 za podmínek Michaelovy adiční reakce, to je



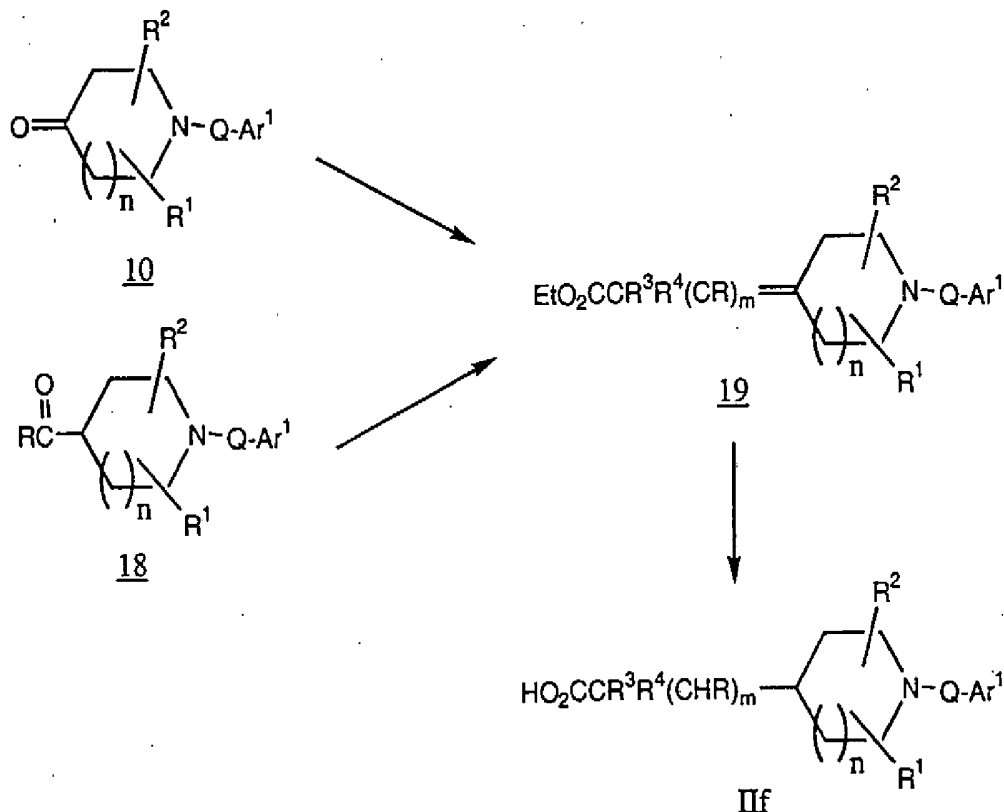
v přítomnosti vhodné zásady, jako je methoxid sodný a v protickém organickém rozpouštědle (jako je například methanol nebo ethanol), čímž se získá 3-propionátový derivát obecného vzorce 17a nebo 17b. Hydrolýza esterové skupiny ve sloučenině obecného vzorce 17a nebo 17b poskytuje odpovídající karboxyethylový derivát obecného vzorce IId nebo Ile, kde znamená R^3 atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce 1 nebo 8 se připravují způsobem shora popsaným ve schéma A a B. Sloučeniny obecného vzorce 15 a 16 jsou buď obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Například halogenidy kyselin a α, β -nenasycené estery, jako například methyl-2-brom-2-methylpropionát, methyl-2-brompropionát, methyl-3-brom-2-methylpropionát, methyl- α -bromfenylacetát a methylmetakrylát, jsou obchodně dostupné. Podrobný popis přípravy karboxyethylpiperazinu obecného vzorce IId tímto způsobem je popsán v příkladu 6.

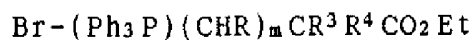
Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIf

Karboxyalkylový derivát obecného vzorce IIf, kde m , n , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q a Ar^1 mají shora uvedený význam, se mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce 17 nebo 18 podle schéma E:

Schéma E



Karboxyalkylový derivát obecného vzorce II f se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce 10 nebo 18 s Wittigovým reakčním činidlem obecného vzorce



a následnou redukcí dvojné vazby a hydrolýzou esterové skupiny na kyselinovou skupinu v získaném nenasyceném esteru obecného vzorce 19, jak shora popsáno. Nebo se sloučeniny obecného vzorce II f mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce 18 (kde znamená R atom vodíku nebo alkylovou skupinu) a následnými reakcemi, jako je popsáno pro přípravu sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená X karboxylovou skupinu podle schéma A, způsob (a).

Sloučeniny obecného vzorce 18 se mohou připravovat ze



sloučenin obecného vzorce 14 o sobě známými způsoby.

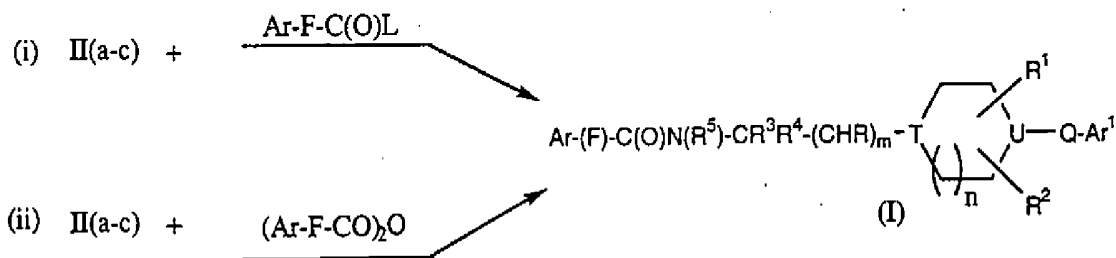
Sloučeniny obecného vzorce II (d až f) se používají pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde znamená E inverzní amid, to je skupinu $-N(R^6)CO-$.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce II (a až f)

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce II (a až f) způsobem objasněným ve schématech F až J.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, se připravují způsobem podle schéma F:

Schéma F



Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E amidovou skupinu, se mohou připravovat buď

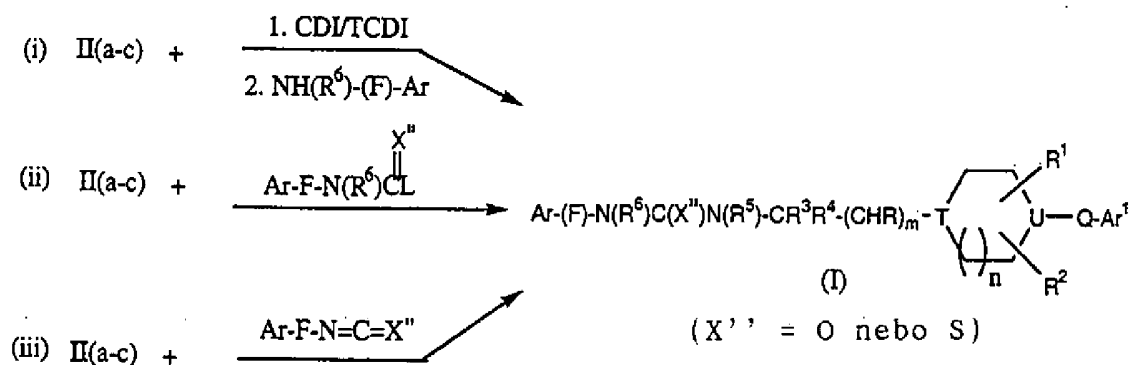
i) reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) s acylačním činidlem $ArFC(O)L$, kde znamená L uvolňovanou skupinu, za acylačních podmínek například za použití halogenidu (zvláště chloridu nebo bromidu) nebo imidazolidu. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí aprotická organická rozpouštědla (například dichlormethan, tetrahydrofuran a dioxan). Jestliže se jako acylačního činidla použije halogenidu kyseli-

ny, provádí se reakce v přítomnosti nenukleofilní organické zásady (jako je například triethylamin nebo pyridin, s výhodou pyridin), nebo

ii) zahříváním sloučeniny obecného vzorce II (a až c) s anhydridem kyseliny. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí příkladně tetrahydrofuran a dioxan. Podrobný popis převádění sloučeniny obecného vzorce IIa a IIb na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená n 1 a E skupinu $-C(O)NH-$, je v příkladu 1, 3, 4, 5 a 10.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E skupinu obecného vzorce $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ nebo $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$ se připravují způsobem podle schéma G:

Schéma G



Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E močovino/thio močovinou skupinu se mohou připravovat buď

i) reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) s aktivačním činidlem, jako je například karbonyldiimidazol/thiokarbonyldiimidazol s následným nukleofilním vytěsněním imidazolové skupiny primární nebo sekundární aminoskupinou. Reakce se provádí za teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou polární organická rozpouštědla (například tetrahydrofuran a dioxan),

nebo

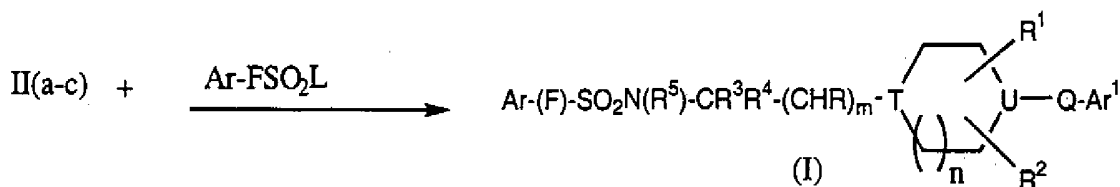
ii) reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) s karbamoyl/thiokarbamoylhalogenidem. Tato reakce se provádí v přítomnosti nenukleofilní organické zásady. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí příkladně dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran a pyridin nebo

iii) reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) s isokyanátem/thioisokyanátem v aprotickém organickém rozpouštědle (jako je například benzen, tetrahydrofuran a dimethylformamid).

Podrobný popis konverze sloučeniny obecného vzorce IIa na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená n 1 a E skupinu obecného vzorce $-NHC(O)NH-$ nebo $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$ je popsán v příkladu 2 a 8. Podrobný popis konverze sloučeniny obecného vzorce IIc, kde znamená m nulu, na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená a E skupinu vzorce $-NHC(O)NH-$ je popsán v příkladu 9.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E skupinu obecného vzorce $-SO_2N(R^5)-$ se připravují způsobem podle schéma H:

Schéma H



Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená E sulfonamidogrupinu, se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) se sulfonyhalogenidem za reakčních podmínek popsáných v odstavci (i) v souvislosti se schéma F. Sulfonylhalogenidy jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby [(1) R.F. Langer, Can. J. Chem. 61, str.

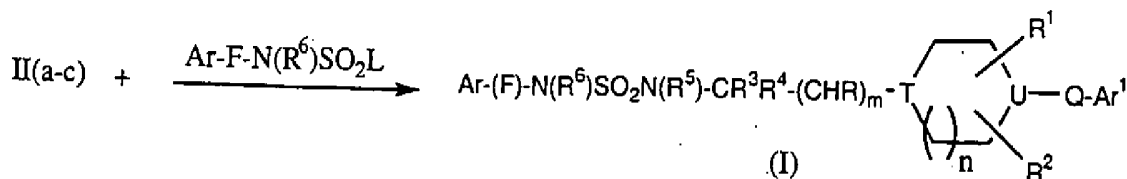


1583 až 1592, 1983; (2) R. Aveta, a kol. *Gazetta Chimica Italiana* 116, str. 649 až 652, 1986; (3) J.F. King a J.H. Hillhouse, *Can. J. Chem.* 54, str. 498, 1976; a (4) M.J. Szymonifka a J.V. Heck, *Tet. Lett.* 30, str. 2869 až 2872, 1989].

Podrobný popis konverze sloučeniny obecného vzorce IIa na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená n 1 a E skupinu obecného vzorce $-N(R^6)SO_2-$ je v příkladu 7.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E skupinu obecného vzorce $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$ se připravují způsobem podle schéma I:

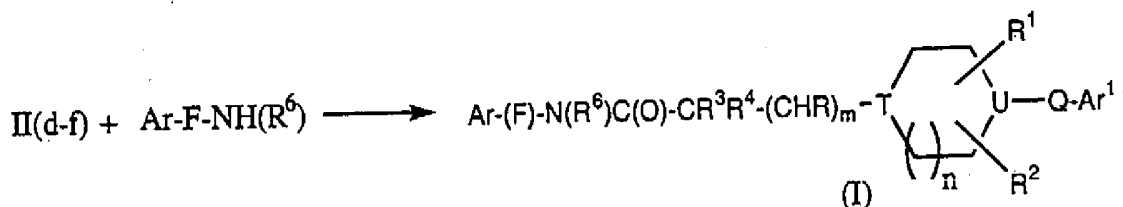
Schéma I

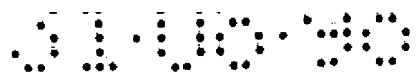


Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená E sulfonamidogrupinu, se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II (a až c) se sulfamoylhalogenidem za reakčních podmínek popsaných v odstavci (i) v souvislosti se schéma E. Sulfamoylhalogenidy jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známými způsoby (R. Graf, německý patentový spis číslo 932335, 1952; a J.D. Catt a W.L. Matler, *J.Org. Chem.* 39, str. 566 až 568, 1974).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená E skupinu obecného vzorce $-N(R^6)C(O)-$ se připravují způsobem podle schéma J:

Schéma J





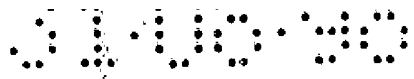
Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená E inverzní amidoskupinu, se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II (d až f) s aminem v přítomnosti vhodného kopulačního činidla (například N,N-dicyklohexylkarbodiimidu nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Podrobný popis konverze sloučeniny obecného vzorce II d na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená n 1 a E skupinu obecného vzorce -NHC(O)- je v příkladu 6.

Deriváty cyklického aminu obecného vzorce I podle vynálezu jsou antagonisty CCR-3 receptoru a inhibují eosinofilní rekrutment CCR-3 chemokiny, jako jsou například RANTES, eotaxin, MCP-2, MCP-3 a MCP-4. Sloučeniny podle vynálezu a farmaceutické prostředky, které je obsahují, jsou užitečné pro ošetřování eosinofilně navozených nemocí, jako jsou zánětlivá nebo alergická onemocnění, respirační nemoci jako asthma, alergická rýma, hypersensitivní nemoci plic, hypersensitivní pneumonitis, eosinofilní pneumonie (například chronická eosinofilní pneumonie), zánětlivá střevní onemocnění (například Crohnova nemoc a vředovitá kolitis) a lupénka a zánětlivé dermatózy, jako jsou dermatitis a ekzém.

CCR-3 antiantagonistická účinnost sloučenin podle vynálezu se zjišťuje testy in vitro například ligandovou vazbou a testy chemotaxe, jak je podrobně popsáno v příkladu 15, 16 a 17 a testy in vivo navozování asthma ovalbuminem u Balb/c myši, jak je podrobně popsáno v příkladu 18.

Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají v terapeuticky účinném množství jakýmkoliv běžným způsobem pro takové účely. Skutečné množství podávané sloučeniny, to znamená účinné látky, záleží na četných faktorech, jako jsou například zá-



važnost ošetřovaného stavu, věk, celkový zdravotní stav, typ podávané sloučeniny a cesta podání.

Jakožto terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I se uvádí přibližně 0,05 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, jako výhodné množství se uvádí 0,1 až 10 mg/kg/den. Pro osobu o hmotnosti 70 kg je denní dávka nejvýhodněji přibližně 7 mg až 0,7 g.

Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají v podobě farmaceutických prostředků orálně, inhalačně (například intranasálně nebo orální inhalací) nebo parenterálně (například intramuskulárně, intravenózně nebo subkutánně). Výhodný způsob podání je orální za použití běžného denního dávkovacího režimu, který se může nastavit podle stupně postižení. Farmaceutické prostředky mohou mít podobu tablet, pilulek, kapslí, polotuhých látek, prášků, prostředků s pozdrženým působením, roztoků, suspenzí, elixírů nebo jiných vhodných prostředků. Jiným vhodným způsobem podávání je inhalace. Tento účinný způsob uvolňování terapeutického činidla přímo do dýchacího traktu je vhodný pro ošetřování onemocnění, jako je například asthma a podobné nemoci dýchacího traktu (americký patentový spis číslo 5 607915).

Volba farmaceutického prostředku závisí na různých faktorech, jako je druh podávané drogy a biologická dostupnost drogy. Pro uvolňování inhalací se sloučenina podle vynálezu může formulovat jako kapalný roztok nebo suspenze, aerosol nebo suchý prášek a může se plnit do vhodné nádoby pro podávání. Jsou tři typy farmaceutických inhalačních zařízení - rozprašovač, inhalátor odměřené dávky (MDI) a práškový inhalátor (DPI). Rozprašovač vytváří proud vzduchu o vysoké rychlosti, který rozstříkuje terapeuticky účinnou látku (která je v podobě kapalné) za vytváření mlhy, která proniká do dýchacího traktu uživatele. MDI obsahuje zpravidla prostředek se stlače-



ným plynem. Při uvedení v činnost, zařízení uvolní odměřené množství terapeuticky účinné látky stlačeným plynem, čímž se umožní spolehlivé podání určitého množství léčiva. DPI obsahuje terapeuticky účinnou látku v podobě volně tekoucího prášku, který se disperguje do vzduchu dýchaného ošetřovaným jedincem. Aby byl prášek volně tekoucí, zpracovává se terapeuticky účinná látka s laktózou. Odměřené množství terapeutického činidla je uloženo v podobě kapsle a podává se pacientovi při uvedení inhalátoru v činnost. Nejnověji byly vyvinuty farmaceutické prostředky zvláště pro drogy, které mají špatnou biologickou dostupnost, na základě poznatku, že se biologická dostupnost zvýší zvýšením povrchu, to je zmenšením velikosti částic. Například americký patentový spis číslo 4 107288 popisuje farmaceutický prostředek o velikosti částic 10 až 1000 nm, přičemž účinná látka je nesena sesítěnou makromolekulární matricí. Americký patentový spis číslo 5 145684 popisuje výrobu farmaceutického prostředku, ve kterém jsou částice drogy mikronizovány na nanočástice (střední velikost částic 400 nm) v přítomnosti modifikátoru povrchu a pak dispergovány v kapalném prostředí za získání farmaceutického prostředku s výrazně vyšší biologickou dostupností.

Farmaceutické prostředky obsahují obecně sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu spolu s alespoň jedním farmaceuticky vhodným excipientem. Vhodné excipienty jsou netoxické, pomáhají podání a nemají nepříznivé působení na terapeutický účinek sloučeniny obecného vzorce I. Takové excipienty mohou být pevné, kapalně, polopevné, nebo v případě aerosolových prostředků plynné, jak je pracovníkům v oboru dobře známo.

Jakožto pevné farmaceutické excipienty se příkladně uvádějí škrob, celulóza, mastek, glukóza, laktóza, sacharóza, želatina, slad, rýže, mouka, křída, silikagel, stearát hořečnatý, stearát sodný, glycerolmonostearát, chlorid sodný a sušené odstředěné mléko. Jakožto kapalně a polokapalně excipienty se

příkladně uvádějí glycerol, propylenglykol, voda, ethanol a různé oleje včetně ropného, živočišného, rostlinného a syntetického původu, například olej podzemníkový, sojový, minerální a sezamový. Jakožto výhodné kapalné nosiče, zvláště pro vstříkovatelné roztoky, se příkladně uvádějí voda, fyziologický roztok, vodná dextgróza a glykoly.

K dispergaci sloučenin podle vynálezu v aerosolové formě se mohou používat stlačené plyny. Vhodnými inertními plyny pro tento účel jsou například dusík a oxid uhličitý.

Jiné farmaceuticky vhodné excipienty pro farmaceutické prostředky jsou uvedeny v literatuře (Remington's Pharmaceutical Sciences, vyd. E.W.Martin, Mack Publishing Company, 18. vydání 1990).

Koncentrace sloučenin obecného vzorce I ve farmaceutických prostředcích může kolísat v širokých mezích, jak je pracovníkům v oboru známo. Zpravidla prostředky obsahují hmotnostně 0,01 až 99,99 % sloučeniny obecného vzorce I, vztaženo na farmaceutický prostředek jako celek, přičemž zbytek tvoří alespoň jeden farmaceuticky vhodný excipient. Farmaceutické prostředky obsahují s výhodou hmotnostně 1 až 80 % účinné látky. Objasňující příklady farmaceutických prostředků obsahujících jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I, jsou uvedeny v příkladu 14.

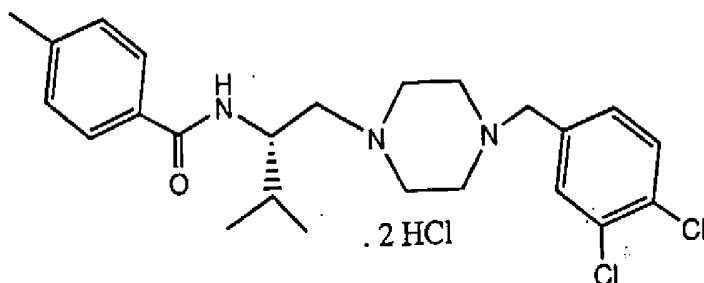
Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta a díly jsou míněny vždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příklady, přípravy

Příklad 1

Příprava dihydrochloridové soli N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamiu



Stupeň 1

Do roztoku N-(terc-butoxykarbonyl)piperazinu (24,84 g, 130 mmol) a triethylaminu (20,91 ml, 150 mmol) v chloroformu (100 ml) se během 30 minut přidá 3,4-dichlorbezylbromid (35,20 g, 150 mmol). Po jedné hodině se reakční směs zředí ethylacetátem a produkt se vysráží v podobě hydrochloridové soli přidáním vodného 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a resuspenduje se v ethylacetátu. Přidají se dva ekvivalenty vodného 1N roztoku hydroxidu sodného a volný amin se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje za získání 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazinu (45 g).

Stupeň 2

Do roztoku 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazinu (45 g, 130 mmol) v chloroformu (75 ml) se přidá trifluoroctová kyselina (75 ml, 974 mmol). Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti a alkalizuje se roztokem hydroxidu sodného. Produkt se vyjme do ethylacetátu a organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu za získání 1-(3,4-dichlorbenzyl)piperazinu (35,8 g) v podobě pevné látky.

Stupeň 3

Do roztoku 1-(3,4-dichlorbenzyl)piperazinu (5 g, 20,4



mmol) a L-Boc-valinu (5,76 g, 26,5 mmol) v methylenchloridu se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (5,08 g, 26,5 mmol). Po dvou hodinách se produkt vyjme do ethylacetátu. Organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Výsledkem chromatografie se systémem hexany/ethylacetát (1:1) jako elučním činidlem je 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-N-terc.-butoxykarbonyl)-2-methylpropylamin (5,46 g) v podobě pěny.

Stupeň 4

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-N-terc.-butoxykarbonyl)-2-methylpropylaminu (4,28 g, 9,64 mmol) v methanolu se přidá roztok 1N etherového roztoku chlorovodíku (80 ml, 80 mmol) a reakční směs se zahřeje na teplotu 70 °C. Po 2,5 hodinách se reakční směs zkoncentruje a pevná látka se suspenduje v etheru a zfiltruje se za získání 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-2-methylpropylaminu v podobě bishydrochloridové soli. Produkt se rozpustí ve vodě, zpracuje se triethylaminem (4,0 ml, 28,9 mmol) a volný amin se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje za získání 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-2-methylpropylaminu (3,2 g) v podobě volného aminu.

Stupeň 5

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-2-methylpropylaminu (3,2 g, 9,3 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá roztok 1,0 M diboranu v tetrahydrofuranu (65,2 ml, 65,2 mmol). Směs se udržuje na teplotě zpětného toku dvě hodiny v prostředí dusíku, načech se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methanolu, okyselí se 6N roztokem chlorovodíku (50 ml) a znovu se zahřeje na 70 °C. Po 1-hodinovém zahřívání se reakční směs ochladí a alkalizuje se roztokem

hydroxidu sodného, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje za získání 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (3,53 g) v podobě oleje.

Stupeň 6

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (1 g, 3,0 mmol) a triethylaminu (0,633 ml, 4,54 mmol) v methylenchloridu se v prostředí dusíku přidá p-toluoylchlorid (0,48 ml, 3,63 mmol). Po jedné hodině se produkt extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Výsledkem sloupcové chromatografie se systémem hexany/ethylacetát (1:2) jako elučním činidlem je N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid (1,2 g) v podobě oleje. Volný amin se rozpustí v etheru a přidají se 3,5 ekvivalenty 1N etherové roztoku kyseliny chlorovodíkové (10,7 ml). Odfiltrováním výsledné pevné látky se získá N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid (1,2 g) v podobě hydrochloridové soli o teplotě tání 227,8 až 228,9 °C.

1. Postupuje se jak je popsáno v příkladu 1, stupeň 1-4, avšak místo L-Boc-valinu ve stupni 3 se použije DL-Boc-valinu za získání 1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-2-methylpropylaminu, který po redukcí (stupeň 5) a reakcí s 3-4-methyldioxybenzoylchloridem (stupeň 6) poskytuje N-{1(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3,4-methyldioxybenzamid.

2. Postupuje se jak je popsáno v příkladu 1, stupeň 1-4, avšak místo L-Boc-valinu ve stupni 3 se použije L-Boc-terc.-leucinu (obchodně dostupný produkt společnosti Fluka), čímž se získá 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-2,2-dimet-



~~hylpropylamin (stupeň 5), který se redukuje za získání 1-(S)-~~

~~[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-methylpropyla-~~
minu a pak se nechává reagovat se sloučeninou ze souboru zahr-
nujícího:

4-methylsulfonylbenzoylchlorid,

4-acetoxybenzoylchlorid,

4-N,N-dimethylaminobenzoylchlorid,

5-methyl-2-thenoylchlorid a

4-methylbenzoylchloridem

za získání sloučeniny ze souboru zahrnujícího

N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-
dimethylpropyl}-4-methylsulfonylbenzamid dihydrochloridovou
sůl o teplotě tání 190-191 °C,

N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-
dimethylpropyl}-4-acetoxybenzamid dihydrochloridovou sůl
o teplotě tání 241-242 °C,

N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-
dimethylpropyl}-4-N,N-dimethylaminobenzamid dihydrochloridovou
sůl o teplotě tání 101,5-105 °C,

N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-
dimethylpropyl}-5-methyl-2-thiofenkarboxymid dihydrochloridovou
sůl o teplotě tání 249-253 °C a

N-{1(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-
dimethylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridovou sůl,
způsobem podle stupně 5 a 6.

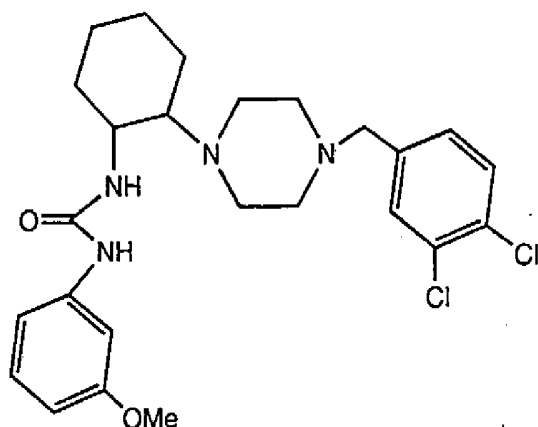
3. Postupuje se jak je popsáno v příkladu 1, stupeň 1-4, avšak
místo L-Boc-valinu ve stupni 3 se použije DL-Boc-terc-leucinu,
čímž se získá 1(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbo-
nyl]-2,2-methylpropylamin, který se redukuje za získání 1(RS)-
[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-methylpropyla-
minu (stupeň 5) a nechá se reagovat s 3-kyanobenzoylchloridem
a s 3,4-difluorbenzoylchloridem za získání N-{1(RS)-[4-(3,4-
dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-3-ky-
anobenzamidu a N-{1(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmet-

nyl]-2,2-dimethylpropyl}-3,4-difluorbenzamidů.

4. Postupuje se jak je popsáno v příkladu 1, avšak místo N-(terc.-butoxykarbonyl)piperazinu ve stupni 1 se použije 3-methyl-N-terc.-butoxykarbonyl)piperazinem a místo L-Boc-valinu ve stupni 3 se použije DL-Boc-valinu, za získání dihydrochloridové soli N-{1(RS)-[3-methyl-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamidů.

Příklad 2

Příprava 1-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-3-(3-methoxyfenyl)močoviny



Stupeň 1

Směs 1-nitrocyclohexenu (311 mg, 2,45 mmol), dichlorbenzylpiperazinu [připraveného podle příkladu 1] (600 mg, 2,45 mmol) a triethylaminu (512 μ l, 3,68 mmol) v methylechloridu (10 ml) se míchá 17 hodin při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se podrobí chromatografii se systémem hexany/ethylacetát (2:1) jako elučním činidlem, čímž se získá 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-(2-nitrocyclohexyl)piperazin (461 mg) v podobě oleje.

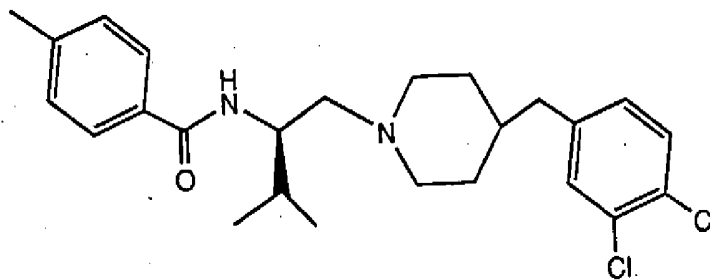
Stupeň 2

Do roztoku 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-(2-nitrocyclohexyl)-piperazinu (187 mg, 0,50 mmol) v ledové kyselině octové (5 ml) se přidá oxid platiničitý (15 mg, 0,07 mmol). Reakční směs se míchá v prostředí vodíku 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se pak zfiltruje přes celit. Filtrát se alkalizuje 15% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-(2-aminocyclohexyl)piperazin (119 mg) v podobě oleje.

Při teplotě místnosti se míchá roztok 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-(2-aminocyclohexyl)piperazinu (100 mg, 0,29 mmol) a 3-methoxyfenylisokyanátu (38 μ l, 0,29 mmol) v methylenchloridu (5 ml). Po 17 hodinách se produkt extrahuje ethylacetátem, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje ve vakuu. Výsledkem chromatografie se systémem methylenchlorid/methanol (97:3) jako elučním činidlem je 1-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina (64 mg) v podobě oleje sestávajícího z transdiastereomeru.

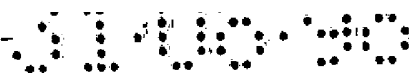
Příklad 3

Příprava N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-yl]-methyl}-2-methylpropyl}-4-methylbenzanidu



Stupeň 1

Do ledem chlazené suspence 3,4-dichlorbenzyltrifenyolfoniumbromidu (54 g, 108 mmol) (připraveného mícháním přes noc ekvimolárního množství 3,4-dichlorbenzylbromidu a trifenylofos-



finu v tetrahydrofuranu při 65 °C) v suchém tetrahydrofuranu (500 ml) v prostředí argonu se pomalu přidá n-butyllithium (43,2 ml, 2M v pentanu, 108 mmol). Po 15 minutách se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po další dvě hodiny. Přidá se 1-terc.-butoxykarbonyl-4-piperidon (21,42 g, 108 mmol) a v míchání se pokračuje přes noc. Přidá se hexan (2 l) a reakční směs se míchá a zfiltruje se. Filtrát se zkoncentruje ve vakuu za získání 41,8 g oranžové gumy. Výsledkem bleskové chromatografie na 0,5 kg silikagelu za použití jako elučního činidla systému gradient 70 % methylenchloridu/hexan až 100 % methylenchlorid, následované systémem gradient 1 % methanolu/metylenchlorid až 5 % methanolu/metylenchlorid je 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyliden)piperidin (29 g) v podobě tříslově zbarveného oleje.

Stupeň 2

Do 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyliden)piperidinu (29 g, 84,7 mmol) v ethylacetátu (500 ml) se přidá oxid platiny (0,3 g) a směs se míchá přes noc v prostředí vodíku. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zkoncentruje za získání 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidinu (30 g) v podobě oleje.

Stupeň 3

Do roztoku 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidinu (24 g, 69,7 mmol) v methylenchloridu (150 ml) se přidá trifluoroctová kyselina (50 ml) a reakční směs se míchá jednu hodinu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, načež se přidá ethylacetát (200 ml) a výsledná směs se alkalizuje 1N vodným roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin (17,1 g) v podobě hnědé pevné látky.



Stupeň 4

Do roztoku 4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidinu (1,12 g, 4,57 mmol) v methylenchloridu (15 ml) se přidá L-Boc-valin (1,3 g, 5,98 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (1,15 g, 5,98 mmol) a reakční směs se míchá v prostředí argonu při teplotě místnosti. Po třech hodinách se rozpouštědla odstraní ve vakuu a přidá se voda (10 ml) a ethylacetát (25 ml). Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Chromatografií se systémem 15-20 % ethylacetátu/hexan jako elučním činidlem se získá 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylkarbonyl]-N-terc.-butoxykarbonyl)-2-methylpropylamin (1,89 g) v podobě gummy.

Stupeň 5

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylkarbonyl]-N-terc.-butoxykarbonyl)-2-methylpropylaminu (5,9 g, 13,2 mmol) v methylenchloridu (100 ml) se přidá při teplotě místnosti trifluoroctová kyselina (30 ml). Po čtyřech hodinách se reakční směs zkoncentruje a zbytek se míchá s ethylacetátem (200 ml) a vodou (100 ml) při nastavení hodnoty pH 15% vodným roztokem hydroxidu sodného na 8. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu za získání 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylkarbonyl)-2-methylpropylaminu (4,53 g) v podobě bezbarvé gummy.

Stupeň 6

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylkarbonyl)-2-methylpropylaminu (4,53 g, 13,3 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá diboran (92,4 ml, 92,4 mmol, 1M v tetrahydrofuranu) a reakční směs se míchá v prostředí argonu při teplotě 65 °C. Po třech hodinách se reakční směs ochladí v ledové lázni a za míchání se pomalu přidá vodná kyselina chlorovodíková (60 ml, 6N). Reakční směs se zkoncentruje na

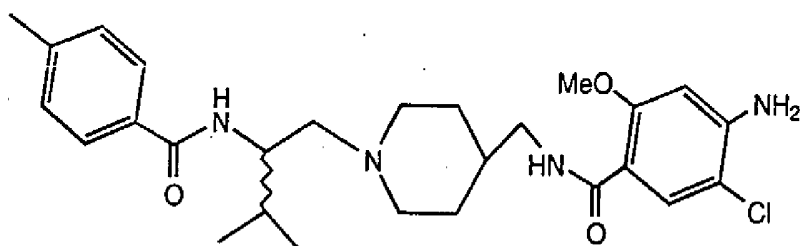
rotační odparce a vodný roztok se míchá při teplotě 100 °C. Po jedné hodině se reakční směs ochladí na 0 °C a pomalu se přidávají pelety hydroxidu draselného až do dosažení hodnoty pH 8. Roztok se extrahuje dvakrát ethylacetátem (100 ml), vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Bezbarvá tekutina (3,84 g) se podrobí bleskové chromatografii, za použití jako elučního činidla systému 2,5 až 10 % methanolu/methylenchlorid obsahujícího 1 % hydroxidu amonného. Volný amin se rozpustí v bezvodém etheru a přidá se etherový roztok kyseliny chlorovodíkové k získání 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu v podobě soli kyseliny chlorovodíkové.

Stupeň 7

Do roztoku 1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (0,33 g, 1 mmol) v suchém pyridinu (7 ml) při teplotě 0 °C v prostředí argonu se přidá p-toluoylchlorid (0,14 ml, 1 mmol). Roztok se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a pak se nechá zahřát na teplotu místnosti. Po třech hodinách se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku a přidá se voda (10 ml). Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Surový produkt (0,5 g) se podrobí chromatografii za použití jako elučního činidla systému gradient 1 až 4 % methanolu/methylenchlorid, čímž se získá N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid (0,25 g) v podobě částečně ztuhlé gumy.

Příklad 4

N-{1-(RS)-[4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminomethyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid



Stupeň 1

Do diisopropylethylaminu (17,4 ml, 134 mmol) se přidá roztok (DL)-valinolu (9,85 g, 95 mmol) v methylenchloridu (100 ml). Reakční směs se ochladí na 0 °C, zpracuje se roztokem p-toluoylchloridu (12,8 ml, 91 mmol) v methylenchloridu (50 ml) a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Po 3-hodinovém míchání se přidá přebytek vodného roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se převede do dělicí nálevky. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se promyje jedním dílem methylenchloridu. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se ve vakuu. Chromatografií za použití jako elučního činidla systému 25 % ethylacetátu/hexany a následně systému 50 % ethylacetátu/hexany se získá N-p-toluoylvalinol (18,04 g).

Stupeň 2

Injekční stříkačkou se pomalu přidá dimethylsulfoxid (2,2 ml, 31 mmol) do míchaného roztoku oxalylchloridu při teplotě -78 °C (15 ml, 171 mmol) v methylenchloridu (35 ml) v inertním prostředí. Po 10 minutách se přidá roztok N-p-toluoylvalinolu (6,0 g, 29 mmol) v methylenchloridu (50 ml) a v míchání se pokračuje po dalších 15 minut. Přidá se triethylamin (6 ml, 389 mmol) a reakční směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po 1,5 hodinách se reakční směs zředí 50 % ethylacetátu v hexanech a promyje se vodou a solankou. Po zfiltrování přes vrstvu silikagelu a následném odstranění rozpouštědla zůstane pevný zbytek. Chromatografií za použití jako elučního činidla systému 20 % ethylacetátu/hexany a následně 33 % ethylacetátu/hexany se získá N-p-toluoylvalinaldehyd (3,6 g)

v podobě pevné látky, která se použije ve stupni 6.

Stupeň 3

Terc.-butyloxykarbonylanhydrid (6,69 g, 30,6 mmol) se přidá do roztoku 4-(aminomethyl)piperidinu (7 g, 61,3 mmol) ve chloroformu (40 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs se nechá ohrát na teplotu místnosti v průběhu tří hodin a míchá se dalších 15 hodin. Reakční směs se promyje vodou, organická vrstva se oddělí a vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání N-terc.-butyloxykarbonyl-4-(aminomethyl)piperidinu (6,55 g) v podobě bledě žlutého oleje.

Stupeň 4

Do roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny (2,0 g, 9,91 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol (1,61 g, 9,91 mmol). Míchá se po dobu pěti minut při teplotě místnosti, přidá se roztok N-terc.-butyloxykarbonyl-4-(aminomethyl)piperidinu (1,77 g, 8,26 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) a reakční směs se zahřeje na teplotu 55 °C. Po 23 hodinách se produkt extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zkoncentruje se. Bleskovou chromatografií se za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexany 2:1 získá N-terc.-butyloxykarbonyl-4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminomethyl)piperidin (2,63 g) v podobě pěny.

Stupeň 5

Do roztoku N-terc.-butyloxykarbonyl-4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminomethyl)piperidinu (500 mg, 1,26 mmol) v methanolovém roztoku (30 ml) se přidá etherový roztok 1N chlorovodíku (12,6 ml, 12,6 mmol). Roztok se zahřeje na 50 °C. Reakční směs se stane heterogenní po pěti minutách. Po 1,5 hodinách se reakční směs zkoncentruje za získání bílé pevné látky, která se suspenduje v diethyletheru. Filtrací se získá

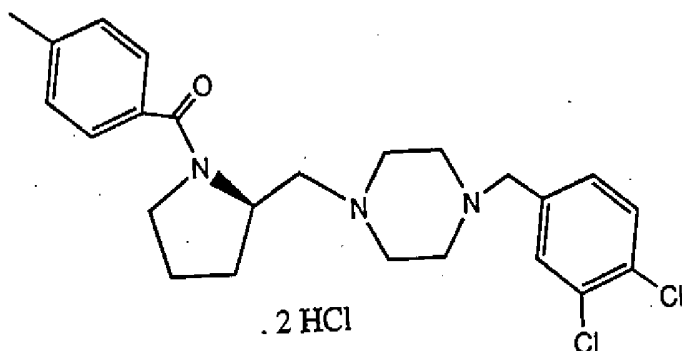
4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminoethyl)piperidin v podobě bishydrochloridové soli (433 mg).

Stupeň 6

Do heterogenní směsi 4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminoethyl)piperidinu (304 mg, 0,82 mmol) a triethylaminu (309 μ l, 2,21 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá jakožto aldehyd N-p-toluoylvalinaldehyd (150 mg, 0,68 mmol) a triacetoxyborhydrid (216 mg, 1,02 mmol) při teplotě místnosti. Po jedné hodině se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Bleskovou chromatografií surového produktu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 97:3 se získá N-{1-(RS)-[4-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenylkarbonylaminoethyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid (139 mg) v podobě pěny.

Příklad 5

{1-(4-Methylbenzoyl)-2(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]}pyrrolidin dihydrochloridová sůl



Stupeň 1

Do roztoku N-Boc-D-prolinu (1,51 g, 7 mmol) v methylenchloridu (12 ml) se přidá 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-karbodiimid hydrochlorid (1,03 g, 7 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po půl hodině se přidá 3,4-di-

chlorbenzylpiperazin (1,32 g, 5,4 mmol) [připravený podle příkladu 1] a v míchání se pokračuje 16 hodin. Reakční směs se zchladí vodou, alkalizuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje se solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému 30 % acetonu/dichlormethan se získá 2-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-N-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidin (1,2 g) v podobě oleje.

Stupeň 2

Do roztoku 2(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylkarbonyl]-N-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (1,0 g, 2,26 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přikape v prostředí dusíku boran (15,8 ml, 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) a reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku. Po dvou hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a reakce se ukončí přidáním se 6N chlorovodíkové kyseliny. Reakční směs se znovu ohřeje na teplotu zpětného toku na dobu dvou hodin, ochladí se na teplotu místnosti a alkalizuje se 10% vodným roztokem hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití jako elučního činidla methylenchloridu obsahujícího 10 % hydroxidu amonného v methanolu a tak se získá 2(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl}}pyrrolidin (0,62 g) v podobě oleje.

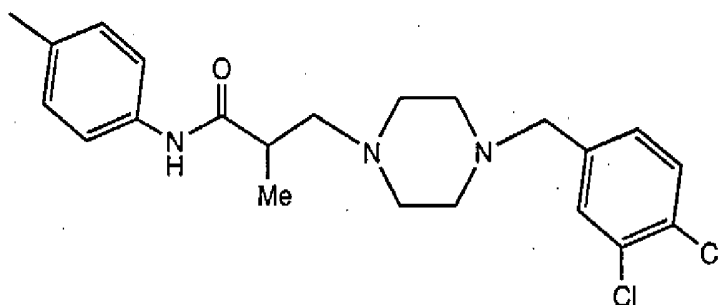
Stupeň 3

Do roztoku 2(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl}}pyrrolidinu (0,25 g, 0,76 mmol) v methylenchloridu (5 ml) se přidá triethylamin (0,19 ml, 1,5 mmol) a p-toluoylchlorid (0,11 ml, 0,84 mmol). Po jedné hodině se reakce ukončí přidáním vody a produkt se extrahuje do ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Preparativní chromatografií v tenké vrstvě

(TLC) za použití jako elučního činidla systému s 5 % methanolu/methylechlorid se získá {1-(4-methylbenzoyl)-2(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]}pyrrolidin 0,245 g v podobě oleje, který se převede na dihydrochloridovou sůl a překrystaluje se ze směsi methanol-ethylacetát za získání {1-(4-methylbenzoyl)-2-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]}pyrrolidindihydrochloridu (0,18 g v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 249,6 až 250,1 °C.

Příklad 6

Příprava 2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-N-(4-methylfenyl)propionamidu



Stupeň 1

Směs 3,4-dichlorbenzylpiperazinu (2,47 g, 10,1 mmol), methylmethakrylátu (2,2 ml, 21 mmol) a methoxidu sodného (49 mg, 0,91 mmol) v methanolu (20 ml) se zahřeje na teplotu zpětného toku. Po 72 hodinách se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku k získání světle žlutého oleje (3,02 g). Sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu se získá methyl-2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]propionát (1,52 g) v podobě světle žlutého oleje.

Stupeň 2

Ve směsi vody (5 ml) a methanolu (15 ml) se rozpustí methyl-2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]propionát (470 mg, 1,36 mmol) a monohydrát hydroxidu lithného (185 mg, 4,41 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 21

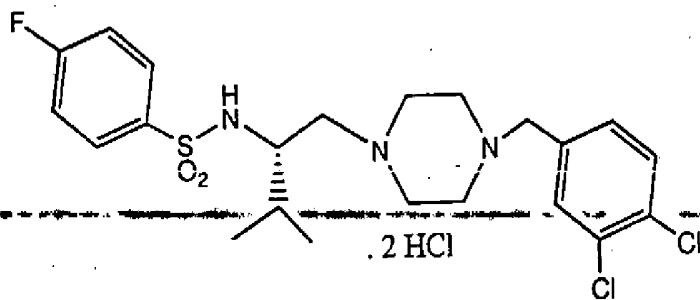
hodinách se rozpouštědla odstraní za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se vyjme do směsi methylenchloridu a vody a vodná vrstva se okyselí (na hodnotu pH 4) 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje několika dávkami methylenchloridu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým za sníženého tlaku, čímž se získá 2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]propionová kyselina (444 mg) v podobě světle žluté pěny.

Stupeň 3

Do roztoku 2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]propionové kyseliny (609 mg, 1,84 mmol), p-toluidinu (219 mg, 2,04 mmol) a dimethylaminopyridinu (22 mg, 0,18 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (388 mg, 2,02 mmol). Po 4 hodinách se směs rozředí methylenchloridem a promyje se vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá oranžová pěna (839 mg). Sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu se získá 2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-N-(4-methylfenyl)propionamid (636 g, 82 % teorie) v podobě bílé pěny. Přidá se 1M roztok chlorovodíkové kyseliny v etheru (4,2 ml) do roztoku tohoto produktu (593 mg, 1,41 mmol) v methanolu a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Výsledný viskosní olej se trituruje systémem ether/hexany, čímž se získá 2-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-N-(4-methylfenyl)propionamid (245 mg) v podobě hydrochloridové soli o teplotě tání 256,2 až 256,7 °C.

Příklad 7

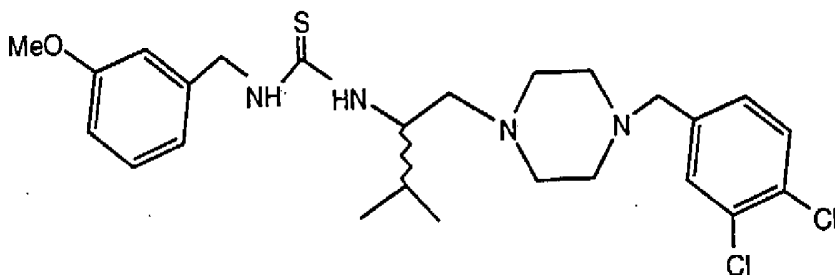
N-[1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl]-4-fluorbenzensulfonamid dihydrochloridová sůl



Do roztoku 1-(R)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (50 mg, 0,15 mmol) [připraveného podle příkladu 1] v methylenchloridu (1,5 ml) se přidá triethylamin (21 ml, 0,15 mmol) a 4-fluorbenzylsulfonchlorid (29 mg, 0,15 mmol). Reakční směs se míchá dvě hodiny a zkoncentruje se. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému methylen/methanol 20:1 za získání N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-fluorbenzylsulfonamidu (49 mg) v podobě pevné látky.

Příklad 8

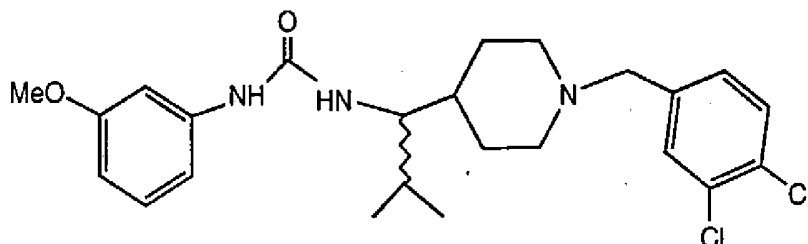
N-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-methoxybenzyl-2-thiomočovina



Do roztoku 1-(RS)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (40 mg, 0,12 mmol) [připraveného podle příkladu 1 nahražením L-N-Boc-valinu DL-N-Boc-valinem] v methylenchloridu (1,5 ml) se přidá 3-methoxybenzylisothiokyanát (22 mg, 0,12 mmol). Reakční směs se míchá dvě hodiny a zkoncentruje se. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 20:1 za získání 1-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-methoxybenzyl-2-thioammonium (18 mg) v podobě pevné látky.

Příklad 9

1-{1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-methylpropyl}-
3-(3-methoxyfenyl)močovina



Stupeň 1

3,4-Dichlorbenzylbromid (1,83 g, 7,63 mmol) se přidá do roztoku ethylisonipekotátu (1 g, 6,36 mmol) a triethylaminu (1,33 ml, 9,54 mmol) v methylenchloridu (10 ml) při teplotě místnosti. Po 17 hodinách se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým zfiltruje se a zkoncentruje se. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému hexany/ethylacetát (9:1) a následně systému hexany/ethylacetát (6:1) za získání ethyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)isonipekotátu (1,78 g) v podobě bledě žlutého oleje.

Stupeň 2

Do roztoku ethyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)isonipekotátu (500 mg, 1,58 mmol) v toluenu (5 ml) se při teplotě -78°C přikape 1,5M roztok DIBAL- H^{R} v toluenu (1,27 ml, 1,90 mmol). Po 40 minutách se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti. Produkt se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-formylpyridinu (430 mg) v podobě oleje.

Stupeň 3

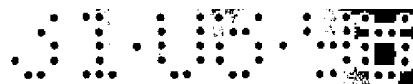
Do roztoku 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-formylpyridinu (1 g, 3,67 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při teplotě 0 °C se přidá isopropylmagnesiumchlorid v tetrahydrofuranu (3,7 ml, 7,35 mmol, 2,0 M). Po 30 minutách se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti a míchá se dalších 30 minut. Reakční směs se zředí diethyletherem a promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Organická vrstva se oddělí a vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje. Zbytek se podrobí bleskové chromatografii za použití jako elučního činidla systému hexany/ethylacetát 1:1 za získání alkoholu 1-(RS)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-methylpropanol (617 mg) v podobě oleje.

Stupeň 4

Do roztoku 1-(RS)-[(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-methylpropanolu (617 mg, 1,95 mmol) v N,N-dimethylformamidu (35 ml) se při teplotě 0 °C přidá pyridiniumdichromát (6 g, 15,9 mmol). Po 4,5 hodsinách se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Organická vrstva se oddělí a vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje. Zbytek se podrobí bleskové chromatografii za použití jako elučního činidla systému hexany/ethylacetát (1,5:1) za získání 1-[(3,4-dichlorbenzyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropanonu (432 mg) v podobě oleje.

Stupeň 5

Do roztoku 1-[(3,4-dichlorbenzyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropanonu (583 ng, 1,86 mmol) v methanolu (10 ml) se při teplotě místnosti přidá octan amonný (1,43 g, 18,33 mmol) a následně kyanoborhydrid sodný (130 mg, 1,86 mmol). Po 50 hodinách se přidá další množství octanu amonného (1,43 g, 18,33 mmol) a kyanoborhydridu sodného (130 mg, 1,86 mmol). Po 17 hodinách se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Organická vrstva se oddělí



a vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a produkt se extrahuje do 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Kyselá vodná vrstva se alkalizuje roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje. Zbytek se podrobí bleskové chromatografii za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol v poměru 90:10 a následně v poměru 80:20 za získání 1-(RS)-[(3,4-dichlorbenzyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropylaminu (390 mg) v podobě oleje.

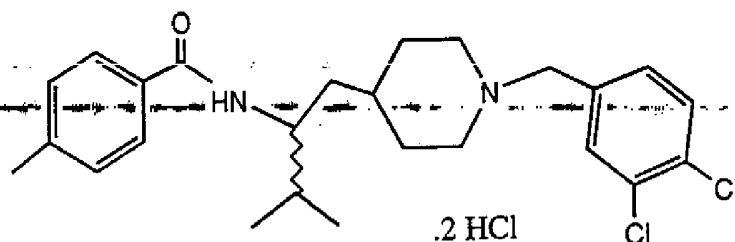
Stupeň 6

Do roztoku 1-(RS)-[(3,4-dichlorbenzyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropylaminu (88 mg, 0,28 mmol) v methylenchloridu (2 ml) se při teplotě místnosti přidá 3-methoxyfenylisokyanát (37 μ l, 0,28 mmol). Po jedné hodině se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml). Organická vrstva se oddělí a vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání 1-{1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)-močoviny (104 mg) v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 161,4 až 161,8 °C.

Postupuje se stejně jako podle příkladu 9, stupeň 6, avšak 1-(RS)-[(3,4-dichlorbenzyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropylamin se nahradí 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminem (připraveným podle příkladu 1) a získá se 1-{1(R)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina.

Příklad 10

N-1-{1(RS)-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl



Stupeň 1

Do suspence 4-piperidonhydrochloridu (3,52 g, 22,9 mmol) v ethanolu (40 ml) se přidá triethylamin (10,8 ml, 91,6 mmol) a následně 3,4-dichlorbenzylbromid (5,0 g, 20,8 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Výsledkem sloupcové chromatografie s 25 % ethylacetátem a 25 % dichlormethanu v hexanech je 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-piperidon (4,4 g) v podobě bezbarvého oleje.

Stupeň 2

Do suspence hydridu sodného (0,33 g, 13,2 mmol) v suchém toluenu (15 ml) se přidá triethylfosfonoacetát (2,6 ml, 13,2 mmol) takovou rychlostí, že vnitřní reakční teplota zůstane pod 25 °C. Míchá se po dobu půl hodiny při teplotě místnosti, reakční směs se opět ochladí pod 25 °C a přidá se roztok 1-(3,4-dichlorbenzyl)-4-piperidonu (3,10 g, 12 mmol) v toluenu (6 ml). Po ukončení přísady se vytvoří gumovitá sraženina. Směs se udržuje 10 minut na teplotě 60 až 65 °C a ochladí se na teplotu místnosti. Matečný louh se dekantuje a zbytek se promyje velkým množstvím toluenu. Spojené toluenové vrstvy se zfiltrují přes celit a zkoncentrují se ve vakuu za získání ethyl-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yliden]acetát (3,9 g) v podobě oleje, kterého se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

Stupeň 3

Hydrogenaci na oxidu platiny (0,1 g) se podrobí ethyl-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yliden]acetát (3,9 g, 11,9 mmol) rozpuštěný v tetrahydrofuranu (25 ml) a v ethanolu (25 ml) při teplotě místnosti a za tlaku okolí. Reakční směs se zfiltruje přes celit a zkoncentruje se ve vakuu za získání ethyl-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]acetátu (3,91 g) jako polopevná látka.

Stupeň 4

Do roztoku ethyl-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-acetátu (1,9 g, 5,8 mmol) v suchém toluenu (60 ml) při teplotě -60 °C v prostředí dusíku se přidá DIBAL-H (6,9 ml, 10,35 mmol, 1,5M v toluenu). Reakční směs se míchá půl hodiny v suché ledové lázni, ochladí se roztokem bisulfitu sodného a pak se nechá zahřát na teplotu místnosti. Vodná vrstva se oddělí a alkalizuje se 2N roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 8 až 9 a produkt se extrahuje diethyletherem. Spojené etherové vrstvy se promyjí solankou a vysuší se síranem hořečnatým. Po zkoncentrování se zbytek rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) a ochladí se na teplotu 0 °C. Přikape se isopropylchlorid hořečnatý (2,0 ml, 5,8 ml) a výsledná reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po půl hodině se reakční směs ochladí vodou a extrahuje se diethyletherem. Etherová vrstva se promyje solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se vyčistí na silikagelovém sloupci za použití jako elučního činidla systému 25 % acetonu, 25 % dichlormethanu v hexanech za získání 1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropanolu (0,75 g) v podobě oleje.

Stupeň 5

Do roztoku 1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropanolu (0,5 g, 1,5 mmol) v dimethylformamidu (25 ml) při teplotě 0 °C se přidá pyridiniumdichromát (4,0

g, 10,63 mmol). Výsledný roztok se míchá při teplotě 0 °C, dokud se výchozí materiál nezkonsumuje a pak se ochladí vodou, alkalizuje se 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, solankou a vysuší se síranem sodným. Zbytek se čistí na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 25 % acetonu, 25 % dichlorethanu v hexanech za získání 1-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl-3-methyl]-2-butanonu (0,32 g) v podobě oleje.

Stupeň 6

Do roztoku 1-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl-3-methyl]-2-butanonu (0,16 g, 0,49 mmol) v methanolu (1,5 ml) se přidá octan amonný (0,38 g, 4,93 mmol) a následně kyanoborhydrid sodný (31 mg, 0,5 mmol) a výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 48 hodinách se přidává chlorovodíková kyselina (koncentrovaná) dokud se hodnota pH neupraví na 2 a těkavé látka se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě a promyje se ethylacetátem. Vodná vrstva se alkalizuje na hodnotu pH větší než 10 a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za získání 1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (0,16 g) v podobě oleje, který se bez čištění použije v následujícím stupni.

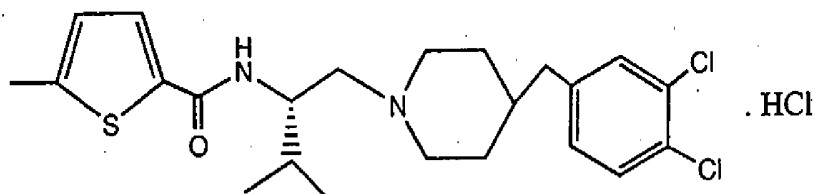
Stupeň 7

Do roztoku 1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (0,16 g, 0,49 mmol) v dichlormethanu (2 ml) a triethylaminu (0,12 ml, 1,63 mmol) se přidá p-toluoylchlorid (0,077 ml, 0,58 mmol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a ochladí se vodou. Produkt se pak extrahuje dichlormethanem a organická vrstva se promyje solankou a vysuší se síranem sodným. Surový produkt se čistí preparativní chromatografií v tenké vrstvě TLC za použití jako elučního činidla systému 25 % acetonu 25 % dichlormethanu v hexanech za získání 0,21 g N-{1-1(RS)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)-piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamidu v po-

době oleje, který se převede na dihydrochloridovou sůl (0,15 g) o teplotě tání 233,9 až 235,5 °C.

Příklad 11

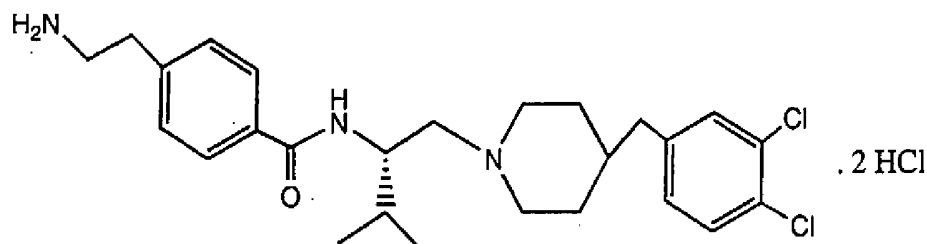
N-{1-(R)-[4-Dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-5-methylthiofen-2-karboxamid hydrochloridová sůl



Do roztoku 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (0,52 g, 1,58 mmol) [připraveného podle příkladu 3, stupeň 5], v methylenchloridu (15 ml) se přidá 5-methyl-2-thiofenkarboxylová kyselina (0,28 g, 2,05 mmol) a následně 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (0,39 g, 2,05 mmol) a roztok se míchá v prostředí argonu přes noc při teplotě místnosti. Po zkoncentrování reakční směsi se přidá voda (10 ml) a ethylacetát (25 ml) a reakční směs se míchá při nastavení hodnoty pH na 8 zředěným vodným roztokem uhličitanu draselného. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (25 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Surový materiál (0,86 g) se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2 % methanolu/metylenchlorid (obsahujícího 1 % hydroxidu amonného), čímž se získá 0,64 g produktu v podobě gumy. Do etherového roztoku produktu se přidá bezvodý systém kyselina chlorovodíková/ether (5 ml) za vzniku gumovité sraženiny, která se rozpustí v methanolu (10 ml) a stripuje se za získání N-{1-(R)-[4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-5-methylthiofen-2-karboxamid hydrochloridové soli (0,72 g) v podobě světle žluté pěny.

Příklad 12

N-{1-(R)-[4-Dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-(2-aminoethyl)benzamid dihydrochloridová sůl



Stupeň 1

Na teplotě zpětného toku se udržuje 2 hodiny roztok 4-bromfenethylaminu (10 g, 50 mmol), di-terc-butyldikarbonátu (21,82 g, 100 mmol), triethylaminu (13,9 ml, 100 mmol) a bezvodého methanolu (350 ml). Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se smíchá s vodou, zfiltruje se, promyje se vodou a vysuší se vzduchem za vzniku N-terc.-butoxykarbonyl)-4-bromfenethylaminu (15 g).

Stupeň 2

Do roztoku N-terc.-butoxykarbonyl)-4-bromfenethylaminu (12,82 g, 42,6 mmol) v bezvodém etheru (200 ml) při teplotě 0 °C se přikape n-butyllithium (34 ml, 85,2 mmol, 2,5 M v hexanu). Barva světle žlutého roztoku se změní na mléčně bílou a roztok se míchá 15 minut při teplotě 0 °C a pak hodinu při teplotě místnosti. Výsledná směs se ochladí na -78 °C v lázni suchého ledu v acetonu. 30 minut se nechá míchanou reakční směsí probublávat suchý oxid uhličitý a pak se reakční směs nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti během 30 minut. Přidá se voda (100 ml) hodnota pH se nastaví na 8 zředěným vodným roztokem uhličitanu draselného a vodná vrstva se oddělí a extrahuje se ethylacetátem. Vodná vrstva se pak ochladí na teplotu 0 °C a okyselí se 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 3. Výsledná bílá sraženina se odfiltruje, promyje

je se vodou a vysuší se na vzduchu, čímž se získá 4-[2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)ethyl]benzoová kyselina (7,8 g).

Stupeň 3

Při teplotě místnosti se do roztoku 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (1 g, 3,04 mmol) (připraveného podle příkladu 3, stupeň 5) v methylenchloridu (30 ml) přidá při teplotě místnosti 4-[2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)ethyl]benzoová kyselina (1 g, 3,8 mmol) a následně 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (0,73 g, 3,8 mmol) a roztok se míchá v prostředí argonu přes noc při teplotě místnosti. Po zkoncentrování reakční směsi se přidá voda (25 ml) a ethylacetát (60 ml) a reakční směs se míchá po nastavení hodnoty pH na 8 zředěným roztokem uhličitanu draselného. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Výsledný surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití systému 2 až 4 % methanolu/methylenchlorid obsahujícího 1 % hydroxidu amonného jako elučního činidla, čímž se získá N-{1-(R)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-[2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)ethyl]benzamid v podobě bílé pěny.

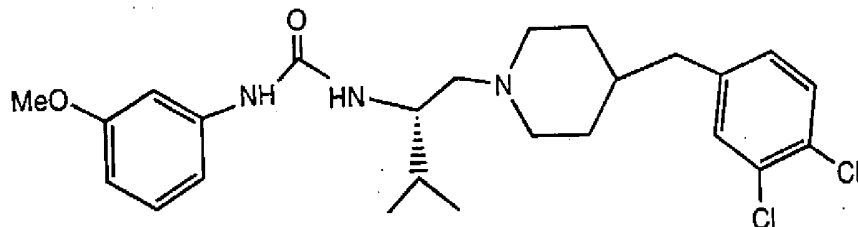
Stupeň 4

Při teplotě místnosti se do roztoku N-{1-(R)-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-[2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)ethyl]benzamid (1,34 g, 2,32 mmol) v methylenchloridu (30 ml) přidá trifluoroctová kyselina (30 ml). Po 3 hodinách se reakční směs zkoncentruje ve vakuu a zbytek se smísí s ethylacetátem (100 ml) a vodou (50 ml) při nastavení hodnoty pH na 8 vodným 15% roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické podíly se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Surový produkt se podrobí

bleskové chromatografii na silikagelu za použití systému 3 % methanolu/methylenchlorid (obsahujícího 1 % hydroxidu amonného) jako elučního činidla. Volný základní produkt se rozpustí v bezvodém etheru a přidá se 1N bezvodý systém chlorovodík/ether, čímž se získá N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-(2-aminoethyl)benzamid v podobě hydrochloridové soli o teplotě tání 190,5 až 261,6°C.

Příklad 13

1-{1-(R)-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina



Do 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu (0,349 g, 1,06 mmol) (připraveného podle příkladu 3, stupeň 4 a 5, avšak za použití D-Boc-valinu místo L-Boc-valinu) v methylenchloridu (50 ml) se při teplotě místnosti přidá 3-methoxyfenylisokyanát (0,17 ml, 1,27 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny v prostředí argonu. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a surový produkt se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití systému 1 až 3 % methanolu/methylenchlorid (obsahujícího 1 % hydroxidu amonného) jako elučního činidla. Produkt se rozpustí v bezvodém etheru a do sraženiny 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močoviny se přidá 1N bezvodý systém chlorovodík/ether za vysrážení 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močoviny v podobě hydrochloridové soli (0,29 g) o teplotě tání 107 až 112 °C.

Způsobem shora popsaným v příkladu 13 avšak za náhrady 3-methoxyfenylisokyanátu 3,4,5-trimethoxyfenylisokyanátem se

získá 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)močovina.

Způsobem shora popsaným v příkladu 13 avšak za náhrady 3-methoxyfenylisokyanátu 3,4,5-trimethoxyfenylisokyanátem a 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropylaminu 1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropylaminem se získá 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)močovina.

Způsobem shora popsaným v příkladu 13 avšak za náhrady 3-methoxyfenylisokyanátu 3-nitrofenylisokyanátem se získá 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-nitrofenyl)močovina, která se převádí na odpovídající 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-aminofenyl)močovinu za katalytických hydrogenačních podmínek v přítomnosti jako katalyzátoru oxidu platinitého a následnou reakcí s methylsulfonylchloridem se získá 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methylsulfonylaminofenyl)močovina.

Příklad 14

Formulační příklady

Následují příklady objasňují farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce (I).

Tablety

Důkladně se promísí následující složky a vylisují se za získání jednotlivých tablet s jednou rýskou.

Složka	Množství na tabletu v mg
sloučenina podle vynálezu	400
kukuřičný škrob	50
crosscarmellosový sodík	25
laktosa	120
stearát hořečnatý	5

Kapsle

Důkladně se promísí následující složky a naplní se do želatinových kapslí s tvrdou slupkou

Složka	Množství na kapsli v mg
sloučenina podle vynálezu	200
laktosa, vysušená rozprašováním	148
stearát hořečnatý	2

Formulace suspensí

Následující složky se smísí za získání suspenze k orálnímu podání

Složka	Množství
složka podle vynálezu	1,0 g
kyselina fumarová	0,5 g
chlorid sodný	2,0 g
methyl paraben	0,15 g
propyl paraben	0,05 g
granulovaný cukr	25,5 g
sorbitol (70% roztok)	12,85 g
Veegun K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
ochucovací přísada	0,035 ml
barvivo	0,5 mg
deštilovaná voda	do 100 ml

Injekce

Následující složky se smísí za získání vstřikovatelného prostředku

Složka	Množství
složka podle vynálezu	0,2 g
pufrový roztok octanu sodného, 0,4M	2,0 ml
HCl(1N) nebo NaOH (1N)	q.s. pro vhodnou pH
voda (destilovaná, sterilní)	do 20 ml

Příklad 15

Vazební zkouška receptoru CCR-3 - in vitro

Antagonistické působení CCR-3 sloučenin podle vynálezu je určující pro jejich schopnost zabraňovat vazbě ^{125}J -eotaxinu na CCR-3 L1,2 transfektantních buněk (P.D. Ponath a kol., J. Exp. Med., 183, str. 2437 až 2448, 1996).

Zkouška se provádí na propylenových destičkách s kulatým dnem Costar (96-důlků). Složky se rozpustí v DMSO a zředí se vazebním pufrem (50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 0,5 % albuminu hovězího séra (BSA), 0,02 % azidu sodného, pH 7,24) tak, aby konečná koncentrace DMSO byla 2 %. 25 μl zkušební roztoku nebo pouze pufru DMSO (kontrolní vzorky) se vnese do každého důlku s následným přidáním 25 μl ^{125}J -eotaxinu (100 pmol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, MA) a $1,5 \times 10^5$ CCR-3 L1,2 transfektovaných buněk v 25 μl vazebního pufru. Konečný reakční objem je 75 μl .

Po 1-hodinové inkubaci reakční směsi při teplotě místnosti se reakce ukončí zfiltrováním reakční směsi polyethylenimmem zpracovanou filtrační destičkou Packard Unifilter GF/C (Packard, Chicago, Il.) Filtry se promyjí čtyřikrát studeným promývacím pufrem obsahujícím 10 mM HEPES a 0,5M chloridu sodného (pH 7,2) a suší se přibližně 10 minut při teplotě 65 °C.

Přidá se 25 μl /důlek Microscint-20TM scintilační kapaliny (Packard) a získaná radioaktivita, zachycená na filtrech, se měří čítačem Packard TopCountTM. Sloučeniny podle vynálezu byly při této zkoušce aktivní.

Hodnota IC₅₀ (koncentrace zkušební sloučeniny potřebná ke snížení vazby ¹²⁵J-eotaxinu na CCR-3L 1,2 transfektované buňky o 50 %) pro některé sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce:

Cpdč.	IC ₅₀ μM	Cpdč.	IC ₅₀ μM
7	0,415	88	1,47
8	0,24	89	1,68
19	0,945	91	1,89
20	0,952	93	3,37
23	1,33	99	2,36
24	1,37	100	2,47
25	1,46	107	1,14
59	0,95	109	2,84
61	1,76	110	3,05
78	5,03	117	1,33
84	0,69	118	1,50
86	1,16	121	3,52

Příklad 16

Inhibice eotaxinem zprostředkované chemotaxe CCR-3L1,2 transfektovaných buněk - zkouška in vitro

Antagonistické působení sloučenin na CCR-3 podle vynálezu je určováno měřením inhibice eotaxinem zprostředkované chemo-

taxe transfektantních buněk CCR-3 L1,2 použitím mírné modifikace způsobu, který popsal P.D. Ponath a kol. (J. Clin. Invest 97, str. 604 až 612, 1996). Zkouška se provádí na 24 dříčkové chemotaxové detičce (Costar Corp., Cambridge, MA). Transfektantní buňky CCR-3 L1,2 se nechají růst na kultivačním prostředí obsahujícím RPMI 1640, 10% Hyclone™ hovězího zárodečného séra, 55 mM 2-merkaptoethanol a Geneticin 418 (0,8 mg/ml). 18 až 24 hodin před zkouškou se transfektované buňky zpracují n-máseľnou kyselinou při konečné koncentraci 5 mM/1x10⁶ buněk/ml, izolují se a resuspendují za získání 1x10⁷ buněk/ml v pokusném prostředí obsahujícím stejné díly RPMI 1640 a MEDIUM 199 (M 199) s 0,5% albuminu hovězího séra.

Do horní komůrky se v konečné koncentraci 100 nm přidá lidský eotaxin suspendovaný ve fosfátové pufrované solance při 1 mg/ml. Do každého dříčku se vnese kultura Transwell (Costar Corp. Cambridge MA) mající póry o velikosti 3 mikrometry a do horní komůrky se vnesou buňky L1,2 (1x10⁶) v konečném objemu 100 µl. Zkoušené sloučeniny v DMSO se vnesou do horní i do spodní komůrky, tak, že konečný objem DMSO je 0,5%. Zkouška se provádí v porovnání se dvěma sadami kontrol. Pozitivní kontroly obsahují buňky bez zkoušené sloučeniny v horní komůrce a pouze s eotaxinem ve spodní komůrce. Negativní kontroly obsahují buňky bez zkoušené sloučeniny v horní komůrce a žádný eotaxin ani zkoušená sloučenina v dolní komůrce. Destička se inkubuje při teplotě 37 °C. Po 4 hodinách se vložky vyjmou z komůrek a buňky, které pronikly do spodní komůrky se sečtou pipetováním 500 µl buněčné suspence ze spodní komůrky do 1,2 ml Clusterových zkumavek (Costar) a jejich sečtení na FACS za 30 sekund. Při této zkoušce jsou sloučeniny podle vynálezu aktivní.

Hodnota IC₅₀ (koncentrace zkoušené sloučeniny potřebná k redukování eotaxinem zprostředkované chemotaxe CCR-3L 1,2 transfektovaných buněk o 50 %) pro některé sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce:

Cpdč.	IC ₅₀ μM	Cpd#	IC ₅₀ μM
57	0,24	84	0,46
59	0,21	93	0,06

Příklad 17

Inhibice eotaxinem zprostředkované chemotaxe lidských eosinofilů - zkouška in vitro

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat eotaxinem zprostředkovanou chemotaxi lidských eosinofilů se posuzuje použitím mírné modifikace způsobu, který popsal M.W. Carr, a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, str. 3652 až 3656 1994). Pokusy se provádějí na 24-důlkových chemotaxisových destičkách (Costar Corp. Cambridge MA). Eosinofily se izolují z krve způsobem popsaným v literatuře (zveřejněná přihláška vynálezu PCT číslo WO 96/22371). Použitými buňkami endothelu je linie buněk endothelu ECV 304 (European Collection of Animal Cell Cultures (Porton Down, Salisbury, U.K.). Buňky endothelu se pěstují na vložkách kulturních tkání Biocat^R Transwell o průměru 6,5 mm (Costar Corp., Cambridge, MA) s velikostí pórů 3,0 μm. Kultivační prostředí pro buňky ECV 304 obsahuje M199, 10% telecí zárodečné sérum, L-glutamin a antibiotika. Zkušební prostředí tvoří stejné díly RPMI 1640 a M199, 0,5 % BSA. 24 hodin před zkouškou se na každou vložku nanese 2x10⁵ ECV 304 buněk do 24-důlkové chemotaxové destičky a inkubované při teplotě 37 °C. Do spodní komůrky se přidá 20 mM eotaxinu rozpuštěného ve zkušebním prostředí. Konečný objem ve spodní komůrce je 600 μl. Endothelem povlečené vložky tkáňových kultur se vloží do každého důlku. Do horní komůrky se přidá 10⁶ eosinofilních buněk, suspendovaných ve 100 μl zkušebního pufu. Zkoušené sloučeniny, rozpuštěné v DMSO, se přidají do horních a do dolních komůrek tak, že konečný objem DMSO v každé jamce je 0,5 %. Zkouška se provede v porovnání se dvěma kontrolními sadami.

Pozitivní kontroly obsahují buňky v horní komůrce a eotaxin ve spodní komůrce. Negativní kontroly obsahují buňky v horní komůrce a pouze zkušební pufr ve spodní komůrce. Destičky se inkubují při teplotě 37 °C v systému 5 % oxidu uhličitého/95 % vzduchu po dobu 1 až 1,5 hodiny.

Buňky, které pronikly do spodní komůrky se sečtou pomocí průtokové cytometrie. Do zkumavky se vnese 500 µl suspence ze spodní komůrky a relativní počty buněk se získají dosažením případů v časovém úseku 30 sekund. Sloučeniny podle vynálezu byly aktivní v této zkoušce.

Příklad 18

Inhibice eosinofilního vnesení do plic ovalbuminem senzitivovaných myší balb/c antagonistem CCR-3 - zkouška in vivo.

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat infiltraci leukocytů do plic se stanoví měřením inhibice eosinofilní akumulace do bronchioalveolárního výplachu (BAL) ovalbuminem senzitivovaných myší balb/c po vyvolání antigenu aerosolem. Myši samci balb/c o hmotnosti 20 až 25 g byli senzitivováni OA (10 µg v 0,2 ml roztoku hydroxidu hlinitého) intraperitoneálně v den 1 a 14. Po týdnu byly myši rozděleny do deseti skupin. Podá se zkušební sloučenina nebo pouze nosič (kontrolní skupina) nebo anti-eotaxinová protilátka (pozitivní kontrolní skupina). Po 1 hodině se myši vloží do boxu z plexiskla a vystaví se působení aerosolu OA vytvořeného rozprašovačem PARISTAR™ (PARI, Richmond, VA) po dobu 20 minut. Jako negativní kontrola se začlení nesenzitivované nebo konkurenční myši. Po 24 nebo 72 hodinách se myši uspí (urethanem, přibližně 1g/kg i.p.) a do plic se zavede tracheální kanula (trubice PE 60) a plíce se propláchnou čtyřikrát 0,3 ml PBS. Tekutina BAL se vnese do plastových zkumavek a uloží se k ledu. Celkové leukocyty ve 20 µl podílech tekutiny BAL se zjistí čítačem Coulter Counter™ (Coulter, Miami, FI). Diferenční počty leukocytů se provedou

na Cytospin™ přípravcích , které byly zbarveny modifikovanou Wrightovou barvou (Diff-Quick™) světelnou mikroskopií pomocí standardních morfologických kritérií. Sloučeniny podle vynálezu byly aktivní v této zkoušce.

Vynález je podrobně popsán a doložen příklady praktického provedení, avšak tyto příklady vynález toliko objasňují a nijak jej neomezují. Pracovníkům v oboru je zřejmé, že jsou možné úpravy a modifikace v rozsahu nároků. Pro lepší porozumnění vynálezu jsou uvedeny v popise odkazy na další literaturu.

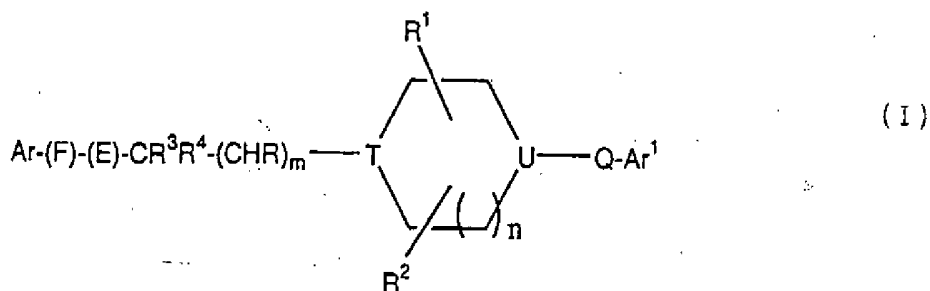
Průmyslová využitelnost

Derivát cyklického aminu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování a k prevenci nemocí ošetřovatelných CCR-3 antagonistem, jako jsou respirační nemoci a asthma.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát cyklického aminu obecného vzorce I



kde znamená

T a U vždy atom dusíku, nebo jeden z těchto symbolů atom dusíku a druhý atom uhlíku,

R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

n celé číslo 0 až 2, za podmínky, že v případě, kdy n, znamenu nulu, znamená buď T nebo U atom uhlíku,

m celé číslo 0 až 3;

Ar a Ar¹ na sobě nezávisle arylovou nebo heteroarylovou skupinu,

F alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu nebo vazbu za podmínky, že v případě, kdy znamená buď T nebo U atom dusíku a F alkylenovou skupinu, neznamena R⁴ arylovou skupinu,

R na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu, nebo spolu buď s R³ nebo s R⁴ a s atomy, na které jsou vázány, vytvářejí karbocyklickou nebo heterocyklickou skupinu,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle skupinu ze souboru zahrnujícího
i) atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, halo-



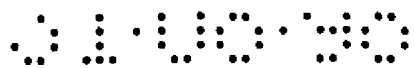
genalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylovou, heterocyklylalkylovou, heteroalkylovou, kyanoskupinu nebo skupinu $-(\text{alkylen})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu, za podmínky, že ani R^3 ani R^4 neznámá atom vodíku nebo

- ii) R^3 a R^4 dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, vytvářejí karbocyklickou nebo heterocyklickou skupinu,

E skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, nebo $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, kde znamená

- R^5 i) atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylalkylovou, heteroalkylovou nebo skupinu $-(\text{alkylen})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxy skupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu, nebo

- ii) R^5 spolu s R^3 nebo s R^4 a s atomy, na které jsou vázány, vytvářejí heterocykloaminoskupinu a



R^6 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocyklylalkylovou, heteroaralkylovou nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxykupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu,

za podmínky, že v případě, kdy T znamená atom dusíku a E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$, je m větší než nula,

Q skupinu obecného vzorce $-R^7-W-R^8-$, kde znamená R^7 alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^8 vazbu nebo alkylenovou skupinu s 0 až 6 atomy uhlíku,

W vazbu nebo skupinu ze souboru zahrnujícího $-C(O)-$, $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_0-2-$, $-C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-N(R^9)SO_2-$, $-SO_2N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2N(R^9)-$ nebo $-N(R^9)C(S)N(R^9)$, kde znamená R^9 atom vodíku, skupinu alkylovou, acylovou, halogenalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, aralkylovou, aralkenylovou, heteroarylovou, heteroaralkylovou, heterocykloalkylovou, heteroaralkylovou nebo skupinu $-(alkylen)-C(O)-Z$, kde znamená Z skupinu alkylovou, halogenalkylovou, alkoxykupinu, halogenalkyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, aralky-



lovou, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryloxyskupinu nebo heteroaralkyloxyskupinu,

za podmínky, že v případě, kdy T znamená atom dusíku a U atom uhlíku, neznámá W skupinu $-C(O)N(R^9)-$, a jeho prodrogy, jednotlivé izomery, směsi izomerů a jeho farmaceuticky vhodné soli.

2. Derivát cyklického aminu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

n a m 1,

F vazbu,

Q alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku,

E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$,

$-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ nebo $-N(R^6)C(O)$,

a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

3. Derivát cyklického aminu podle nároku 2 obecného vzorce I, kde znamená

R, R¹, R² a R³ atom vodíku,

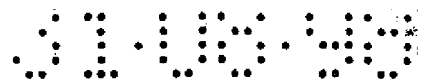
E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$,

a ostatní symboly mají v nároku 2 uvedený význam.

4. Derivát cyklického aminu podle nároku 3 obecného vzorce I, kde znamená T a U vždy atom dusíku a ostatní symboly mají v nároku 3 uvedený význam.

5. Derivát cyklického aminu podle nároku 4 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, R⁵ atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.

6. Derivát cyklického aminu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde znamená Ar a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam.



7. Derivát cyklického aminu podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylou nebo 2-hydroxyethylou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.

8. Derivát cyklického aminu podle nároku 7 obecného vzorce I, kde znamená

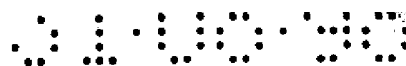
Ar skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylenedioxykupinu, hydroxykupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 7 uvedený význam.

9. Derivát cyklického aminu podle nároku 8 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylenedioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfe-



nylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou a

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou

a ostatní symboly mají v nároku 8 uvedený význam.

10. Derivát cyklického aminu podle nároku 9 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,

Ar 4-methylfenylovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 9 uvedený význam, zvláště N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl.

11. Derivát cyklického aminu podle nároku 9 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1,1-dimethylethylovou skupinu,

Ar 4-methylfenylovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 9 uvedený význam, zvláště N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2,2-dimethylpropyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl.

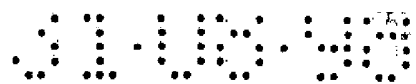
12. Derivát cyklického aminu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde znamená

Ar arylovou skupinu a

Ar¹ heteroarylovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam,

13. Derivát cyklického aminu podle nároku 12 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethy-



lovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 12 uvedený význam.

14. Derivát cyklického aminu podle nároku 13 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkokyskupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylenedioxykupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar¹ skupinu 1-acetyllindol-3-ylou, 3-methylbenzothiofen-2-ylou nebo 5-nitrothiofen-3-ylou, a ostatní symboly mají v nároku 13 uvedený význam,

15. Derivát cyklického aminu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde znamená Ar heteroarylovou skupinu, Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam.

16. Derivát cyklického aminu podle nároku 15 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 15 uvedený význam.

17. Derivát cyklického aminu podle nároku 16 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu pyridin-2-ylou, pyridin-3-ylou, chinolin-3-ylou, 5-methylthiofen-2-ylou,

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma



nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 16 uvedený význam.

18. Derivát cyklického aminu podle nároku 17 obecného vzorce I, kde znamená Ar^1 skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou a ostatní symboly mají v nároku 17 uvedený význam.

19. Derivát cyklického aminu podle nároku 3 obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku a U atom uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 3 uvedený význam.

20. Derivát cyklického aminu podle nároku 19 obecného vzorce I, kde znamená R^4 alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, R^5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 19 uvedený význam.

21. Derivát cyklického aminu podle nároku 20 obecného vzorce I, kde znamená Ar a Ar^1 arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 20 uvedený význam.

22. Derivát cyklického aminu podle nároku 21 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylou nebo 2-hydroxyethylou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 21 uvedený význam.

23. Derivát cyklického aminu podle nároku 22 obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu fenylou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu



alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou; skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylenedioxykupinu, hydroxykupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 22 uvedený význam.

24. Derivát cyklického aminu podle nároku 23 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylenedioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou a

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou

a ostatní symboly mají v nároku 23 uvedený význam.

25. Derivát cyklického aminu podle nároku 24 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,

Ar 4-methylfenylovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 24 uvedený význam, zvláště
N-{1-(S)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-
propyl}-4-methylbenzamid dihydrochloridová sůl.

26. Derivát cyklického aminu podle nároku 24 obecného vzorce
I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,

Ar 4-(2-aminoethyl)fenylovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 24 uvedený význam, zvláště
N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methyl-
propyl}-4-(2-aminoethyl)benzamid dihydrochloridová sůl.

27. Derivát cyklického aminu podle nároku 20 obecného vzorce
I, kde znamená

Ar heteroarylovou skupinu a

Ar¹ arylovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 20 uvedený význam,

28. Derivát cyklického aminu podle nároku 27 obecného vzorce
I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethy-
lovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethy-
lovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají
v nároku 27 uvedený význam.

29. Derivát cyklického aminu podle nároku 28 obecného vzorce
I, kde znamená

Ar skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-yl-
ovou, 5-methylthiofen-2-ylovou,

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma
nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu



alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 28 uvedený význam.

30. Derivát cyklického aminu podle nároku 29 obecného vzorce I, kde znamená

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou nebo 3,4-dichlorfenylovou

a ostatní symboly mají v nároku 29 uvedený význam.

31. Derivát cyklického aminu podle nároku 30 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,

Ar 5-methylthiofen-2-yllovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 30 uvedený význam, zvláště N-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-5-methylthiofen-2-karboxamid hydrochloridová sůl.

32. Derivát cyklického aminu podle nároku 3 obecného vzorce I, kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku a ostatní symboly mají v nároku 3 uvedený význam.

33. Derivát cyklického aminu podle nároku 32 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, R⁵ atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 32 uvedený význam.

34. Derivát cyklického aminu podle nároku 33 obecného vzorce I, kde znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 33 uvedený význam.



35. Derivát cyklického aminu podle nároku 34 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylou nebo 2-hydroxyethylou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 34 uvedený význam.

36. Derivát cyklického aminu podle nároku 35 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou, 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methyldioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 35 uvedený význam.

37. Derivát cyklického aminu podle nároku 2 obecného vzorce I, kde znamená R, R^1 , R^2 a R^3 atom vodíku E skupinu $-N(R^6)C(O)NR^5-$ a ostatní symboly mají v nároku 2 uvedený význam.

38. Derivát cyklického aminu podle nároku 37 obecného vzorce I, kde znamená T a U vždy atom dusíku a ostatní symboly mají



v nároku 37 uvedený význam.

39. Derivát cyklického aminu podle nároku 38 obecného vzorce I, kde znamená R^4 alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, R^5 a R^6 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 38 uvedený význam.

40. Derivát cyklického aminu podle nároku 39 obecného vzorce I, kde znamená Ar a Ar^1 arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 39 uvedený význam.

41. Derivát cyklického aminu podle nároku 40 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 40 uvedený význam.

42. Derivát cyklického aminu podle nároku 41 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylen-dioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 41 uvedený význam.

43. Derivát cyklického aminu podle nároku 42 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylendioxyfenylovou, 4-methylsulfonylfenylovou, 4-[(2-acetylamo)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou a

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou

a ostatní symboly mají v nároku 42 uvedený význam.

44. Derivát cyklického aminu podle nároku 43 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,

Ar 3-methoxyfenylovou skupinu,

Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,

Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 43 uvedený význam, zvláště

1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina.

45. Derivát cyklického aminu podle nároku 37 obecného vzorce I, kde znamená T atom dusíku a U atom uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 37 uvedený význam.

46. Derivát cyklického aminu podle nároku 45 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo hetroalkylovou skupinu, R⁵ a R⁶ atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 45 uvedený význam.



47. Derivát cyklického aminu podle nároku 46 obecného vzorce I, kde znamená Ar a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 46 uvedený význam.

48. Derivát cyklického aminu podle nároku 47 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylou nebo 2-hydroxyethylou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 47 uvedený význam.

49. Derivát cyklického aminu podle nároku 48 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylenedioxykupinu, hydroxykupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'', kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu -COOH a

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 48 uvedený význam.

50. Derivát cyklického aminu podle nároku 49 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 3-methoxyfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 3,4-methylenedioxyfenylovou, 4-methylsulfo-

nylfenylovou, 4-[(2-acetylamino)ethyl]fenylovou, 4-{2-[(R)-amino-3-methylbutyrylamino]ethyl}fenylovou, 4-(2-aminoethyl)fenylovou, 4-(aminomethyl)fenylovou, 4-(hydroxymethyl)fenylovou, 3-aminokarbonylfenylovou, 3-karboxyfenylovou, 2,5-dimethoxyfenylovou, 3,5-dimethoxyfenylovou, 3,4-dimethoxyfenylovou, 4-aminofenylovou a

Ar¹ skupinu 4-nitrofenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-difluorfenylovou, 2,3-dichlorfenylovou, 3-methyl-4-nitrofenylovou, 3-chlor-4-fluorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou

a ostatní symboly mají v nároku 49 uvedený význam.

51. Derivát cyklického aminu podle nároku 50 obecného vzorce I, kde znamená

R⁴ 1-methylethylovou skupinu,
Ar 3-methoxyfenylovou skupinu,
Ar¹ 3,4-dichlorfenylovou skupinu,
Q methylenovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 50 uvedený význam, zvláště 1-{1-(R)-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl}-3-(3-methoxyfenyl)močovina.

52. Derivát cyklického aminu podle nároku 37 obecného vzorce I, kde znamená T atom uhlíku a U atom dusíku a ostatní symboly mají v nároku 37 uvedený význam.

53. Derivát cyklického aminu podle nároku 52 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo hetroalkylovou skupinu, R⁵ a R⁶ vždy atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 52 uvedený význam.

54. Derivát cyklického aminu podle nároku 53 obecného vzorce I, kde znamená Ar a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 53 uvedený význam.

55. Derivát cyklického aminu podle nároku 54 obecného vzorce



I, kde znamená R^4 skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 54 uvedený význam.

56. Derivát cyklického aminu podle nároku 55 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce $-SO_2R$, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylen-dioxyskupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR'R''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-COOH$ a

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 55 uvedený význam.

57. Derivát cyklického aminu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

T atom uhlíku a U atom dusíku,

n 1,

m 0,

F vazbu

Q alkylenový řetězec a

E skupinu obecného vzorce $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ nebo $-N(R^6)C(O)$

a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

58. Derivát cyklického aminu podle nároku 57 obecného vzorce I, kde znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku, E skupinu obecného vzorce -C(O)N(R⁵)- a ostatní symboly mají v nároku 57 uvedený význam.

59. Derivát cyklického aminu podle nároku 58 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo hetroalkylovou skupinu, R⁵ atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 58 uvedený význam.

60. Derivát cyklického aminu podle nároku 59 obecného vzorce I, kde znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 59 uvedený význam.

61. Derivát cyklického aminu podle nároku 60 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylovou nebo 2-hydroxyethylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 60 uvedený význam.

62. Derivát cyklického aminu podle nároku 61 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-yl-ovou, 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methyldioxy skupinu, hydroxy skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce -CONR'R'', kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu -COOH a

Ar¹ skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 61 uvedený význam.

63. Derivát cyklického aminu podle nároku 57 obecného vzorce I, kde znamená R, R¹, R² a R³ atom vodíku E skupinu -N(R⁶)C(O)NR⁵- a ostatní symboly mají v nároku 57 uvedený význam.

64. Derivát cyklického aminu podle nároku 63 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, R⁵ a R⁶ vždy atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 63 uvedený význam.

65. Derivát cyklického aminu podle nároku 64 obecného vzorce I, kde znamená Ar arylovou nebo heteroarylovou skupinu a Ar¹ arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 64 uvedený význam.

66. Derivát cyklického aminu podle nároku 65 obecného vzorce I, kde znamená R⁴ skupinu 1-methylethylovou, 1,1-dimethylethylovou, 2-methylpropylovou, 3-hydroxypropylovou, 1-hydroxyethylou nebo 2-hydroxyethylou skupinu a ostatní symboly mají nároku 65 uvedený význam.

67. Derivát cyklického aminu podle nároku 66 obecného vzorce I, kde znamená

Ar skupinu pyridin-2-ylovou, pyridin-3-ylovou, chinolin-3-ylovou, 5-methylthiofen-2-ylovou nebo skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxy skupinu, skupinu acylovou, skupinu obecného vzorce -SO₂R, kde znamená R alkylovou skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu, nebo znamená Ar methylen-dioxyskupinu,

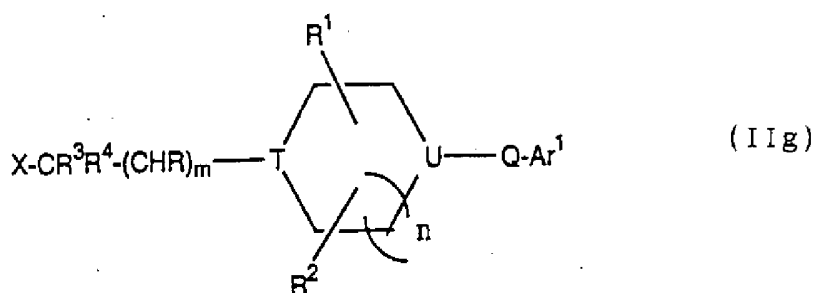
hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, nebo disubstituovanou aminoskupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'\text{R}''$, kde znamená R' a R'' atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo Ar znamená skupinu $-\text{COOH}$ a

Ar^1 skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, heteroalkylovou, alkoxyskupinu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu a disubstituovanou aminoskupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 61 uvedený význam.

68. Způsob přípravy derivátu cyklického aminu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají podle nároku 1 až 67 uvedený význam, podle nároku 1 až 67, vyznačující se tím, že

a) se převádí skupina symbolu X ve sloučenině obecného vzorce IIg

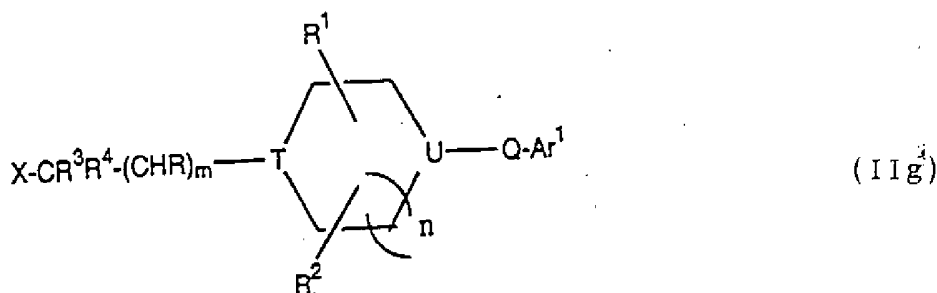


kde n , m , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T , U , Q a Ar^1 mají v nároku 1 uvedený význam a X znamená skupinu obecného vzorce $\text{HN}(\text{R}^5)\text{NH}(\text{R}^6)-$ nebo karboxylovou skupinu a R^5 a R^6 mají v nároku 1 uvedený význam, na skupinu $\text{Ar}-(\text{F})-(\text{E})-$, kde Ar , F a E mají v nároku 1 uvedený význam, nebo

b) pro přípravu farmaceuticky vhodných solí sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený

význam, a která má kyselý a/nebo zásaditý substituent, se
sloučenina obecného vzorce I převádí na svoji sůl

69. Derivátu cyklického aminu obecného vzorce IIg



kde m , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q a Ar^1 mají v nároku 1 uvedený význam a X znamená skupinu obecného vzorce $HN(R^5)NH(R^6)-$ nebo karboxylovou skupinu a R^5 a R^6 mají v nároku 1 uvedený význam, jakožto meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

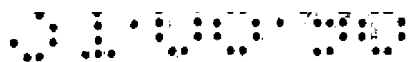
70. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku farmaceuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 67 a farmaceuticky vhodný excipient.

71. Derivát cyklického aminu obecného vzorce I podle nároku 1 až 67, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, nebo jeho fyziologicky vhodnou sůl k boji proti respiračním nemocem a asthma.

72. Derivát cyklického aminu obecného vzorce I podle nároku 1 až 67, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, nebo jeho fyziologicky vhodnou sůl k boji nebo k prevenci nemocí zvláště asthma a pro výrobu farmaceutických prostředků s takovou aktivitou.

73. Derivát cyklického aminu obecného vzorce I podle ná-

bu



roku 1 až 67, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam; nebo jeho fyziologicky vhodnou sůl k boji nebo k prevenci nemocí ošetřovatelných CCR-3 antagonistem.