



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 05 727 T2** 2006.06.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 370 558 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 05 727.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/00515**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 701 922.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/059117**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 413/14** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

263471 P **23.01.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BRINER, Karin, Indianapolis, US; DOECKE,
William, Christopher, Indianapolis, US;
MANCOSO, Vincent, 1338 Mont-Saint-Guibert, BE;
MARTINELLI, John, Michael, Zionsville, US;
RICHARDSON, Ivo, Timothy, Indianapolis, US;
ROTHHAAR, Ryan, Roger, Reelsville, US; SHI,
Qing, Carmel, US; XIE, Chaoyu, Carmel, US**

(54) Bezeichnung: **PIPERAZIN- UND PIPERIDINDERIVATE ALS AGONISTEN DES MELANOCORTIN-REZEPTORS**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Melanocortinrezeptoragonisten und genauer gesagt Piperazin- und Piperidinderivate als Melanocortinrezeptoragonisten, die zur Behandlung oder Prävention von Erkrankungen und Störungen brauchbar sind, welche auf die Aktivierung von Melanocortinrezeptoren ansprechen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Von Pro-Opiomelanocortin (POMC) abgeleiteten Peptiden ist bekannt, dass sie die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Mehrere unabhängige Hinweise unterstützen die Meinung, dass die G-Proteingekoppelten Rezeptoren (GPCRs) der Melanocortinrezeptorfamilie (MC-R), von denen mehrere im Gehirn exprimiert werden, Ziele der von POMC abgeleiteten Peptide sind, die bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und deren Metabolismus beteiligt sind.

[0003] Hinweise für die Beteiligung von MC-R bei der Obesität umfassen: i) Die Agouti-Maus (A^{vy}), die ektopisch einen Antagonisten von MC-1R, MC-3R und MC-4R exprimiert, ist fettleibig, was zeigt, dass die Blockierung der Wirkung dieser drei MC-Rs zur Hyperphagie und metabolischen Störungen führen kann, ii) die MC-4R Knockout-Maus (Huzar et al., Cell, 88: 131–141, 1997) wiederholt den Phänotyp der Agouti-Maus und diese Mäuse sind fettleibig, iii) der cyclische Heptapeptid MC-1R, MC-3R, MC-4R und MC-5R Melanotonin-II-Agonist (MT-II), der intracerebroventrikulär (ICV) in Nager injiziert wird, verringert die Nahrungsaufnahme in mehreren Tierfütterungsmodellen (NPY, ob/ob, Agouti, gefastet), während ICV injizierter SHU-9119 (MC-3R, MC-4R Antagonist, MC-1R und MC-5R Agonist) diese Wirkung umkehrt und eine Hyperphagie auslösen kann, und iv) von der chronischen intraperitonealen Behandlung von fettleibigen Zucker-Ratten mit einem α -NDP-MSH-Derivat (HP228) wurde berichtet, dass sie MC-1R, MC-3R, MC-4R und MC-5R aktiviert und die Nahrungsaufnahme und die Körpergewichtszunahme über eine Periode von 12 Wochen hemmt.

[0004] Es wurden bisher 5 MC-Rs identifiziert und diese werden in bestimmten Geweben exprimiert. MC-1R wurde ursprünglich durch die dominante Zunahme von Funktionsmutationen am Extensionsloкус charakterisiert, die die Fellfarbe durch die Kontrolle der Umwandlung von Phäomelanin zu Eumelanin durch die Kontrolle der Tyrosinase beeinflussen. MC-1R wird vorwiegend in Melanocyten exprimiert. MC-2R wird in der Nebennierendrüse exprimiert und repräsentiert den ACTH Rezeptor. MC-3R wird im Gehirn, Darm und der Plazenta exprimiert und kann bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und Thermogenese beteiligt sein. MC-4R wird einzigartig im Gehirn exprimiert und von dessen Inaktivierung wurde gezeigt, dass sie Obesität verursacht. (A. Kask et al., "Selective Antagonist for the melanocortin-4-receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats, Biochem. Biophys. Res. Commun., 245:90-93, 1998), MC-5R wird in vielen Geweben exprimiert, einschließlich weißem Fett, Plazenta und exokrinen Drüsen. Es wird auch eine geringe Expression im Gehirn beobachtet. Die MC-5R Knockout-Maus zeigt eine verringerte Lipidbildung der Sebendrüsen (Chen et al., Cell, 91: 789–798, 1997).

[0005] MC-4R scheint auch eine Rolle bei anderen physiologischen Funktionen zu spielen, nämlich bei der Kontrolle des Beischlafverhaltens, der Erektion und des Blutdrucks. Eine Erektionsstörung bezeichnet den medizinischen Zustand der Unfähigkeit, eine Peniserektion zu erreichen, die für einen erfolgreichen Sexualverkehr ausreichend ist. Der Ausdruck "Impotenz" wird oft zur Beschreibung dieses häufigen Zustands verwendet. Es wurden synthetische Melanocortinrezeptoragonisten gefunden, um Erektion bei Männern mit psychogener Erektionsstörung zu initiieren (H. Wessells et al., "Synthetic Melanotropic Peptide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study", J. Urol., 160: 389–393, 1998). Die Aktivierung der Melanocortinrezeptoren des Gehirns scheint eine normale Stimulierung der sexuellen Erregung zu verursachen. Eine Evidenz für die Beteiligung des MC-R bei einer Sexualstörung bei Männern und/oder Frauen ist in WO 00 74 679 A beschrieben.

[0006] Diabetes ist eine Erkrankung, bei der die Fähigkeit eines Säugers gestört ist, die Blutglucosespiegel im Blut zu regulieren, da der Säuger eine verringerte Fähigkeit zur Umwandlung von Glucose in Glycogen zur Lagerung in Muskel- und Leberzellen aufweist. Bei Typ I Diabetes wird diese verringerte Fähigkeit zur Lagerung von Glucose durch eine verringerte Insulinbildung verursacht. "Typ II Diabetes" oder "nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus" (NIDDM) ist die Form von Diabetes, die auf einer deutlichen Resistenz gegenüber dem stimulierenden oder regulatorischen Effekt von Insulin auf Glucose und dem Lipidmetabolismus in den hauptsächlich insulin-sensitiven Geweben beruht, wie Muskel, Leber und Fettgewebe. Die Resistenz gegenüber Insulinreaktionsfähigkeit führt zu einer nicht ausreichenden Insulinaktivierung der Aufnahme, Oxidation und

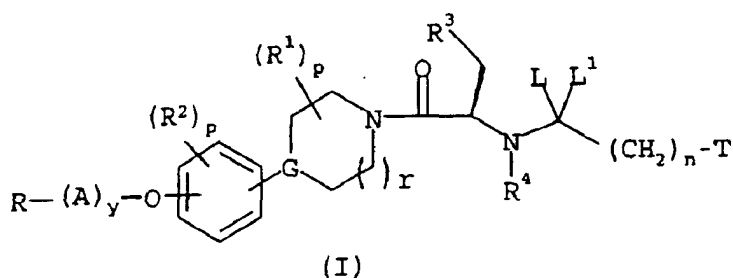
Lagerung von Glucose im Muskel und einer unangemessenen Insulinrepression der Lipolyse in Fettgewebe und der Glucosebildung und Sekretion in der Leber. Wenn diese Zellen gegenüber Insulin unempfindlich werden, versucht der Körper, dies durch die Bildung von anormal hohen Mengen an Insulin zu kompensieren und es entsteht eine Hyperinsulinämie. Eine Hyperinsulinämie ist mit Bluthochdruck und einem erhöhten Körpergewicht assoziiert. Da Insulin bei der Förderung der zellulären Aufnahme von Glucose, Aminosäuren und Triglyceriden aus dem Blut durch Insulin-empfindliche Zellen beteiligt ist, kann eine Insulinunempfindlichkeit zu erhöhten Mengen an Triglyceriden und LDL führen, die Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen sind. Die Konstellation der Symptome, die eine Hyperinsulinämie in Kombination mit Bluthochdruck, erhöhtem Körpergewicht, erhöhten Triglyceriden und erhöhtem LDL umfasst, ist als Syndrom X bekannt.

[0007] Spiropiperidin- und Piperidinderivate werden in US 6 294 534 B1, WO 01 70 337 A, WO 00 74 679 A und WO 01 70 708 A als Agonisten der Melanocortinrezeptoren beschrieben, die zur Behandlung von Erkrankungen und Störungen verwendet werden können, wie Obesität, Diabetes und Sexualstörung.

[0008] In Anbetracht der ungelösten Defizienzen bei der Behandlung von verschiedenen Erkrankungen und Störungen, wie sie oben beschrieben sind, ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, neue Piperazinderivate bereitzustellen, die als Melanocortinrezeptoragonisten brauchbar sind, um Obesität, Diabetes und Sexualstörung beim Mann und der Frau zu behandeln.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung neuer Piperazin- oder Piperidinderivate als Melanocortinrezeptoragonisten, wie sie in Formel I gezeigt ist

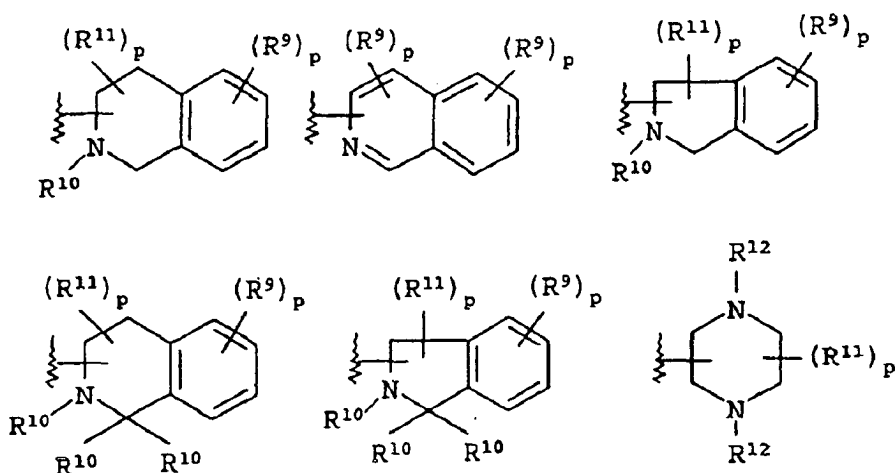


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin
G für CR¹ oder N steht,

A für C₁-C₈ Alkyl oder C₃-C₇ Cycloalkyl steht,

L und L¹ unabhängig für Wasserstoff oder zusammen für Oxo stehen,

T steht für



R für folgendes steht, wenn y für 1 steht:

N(R⁸)₂, NR⁸COR⁸, NR⁸CON(R⁸)₂, NR⁸C(O)OR⁸, NR⁸C(R⁸)=N(R⁸), NR⁸SO₂R⁸ oder NR⁸SO₂N(R⁸)₂,

R für folgendes steht, wenn y für 0 oder 1 steht:

Heterocyclyl, mit der Maßgabe, dass wenn y für 0 steht, kein Heteroatom direkt an den Sauerstoff oder benachbart an einen Kohlenstoff gebunden ist, das an einen Sauerstoff gebunden ist, und worin das Heterocyclyl zumindest einen Stickstoff im Ring aufweist und wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unab-

hängig aus R^8 ausgewählt sind,

R^1 unabhängig steht für

Wasserstoff, $\text{CONH}(C_1-C_8 \text{ Alkyl})$, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, (D)Phenyl, (D) $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$ oder Oxo, mit der Maßgabe, dass Oxo nicht an denselben Kohlenstoff gebunden ist, der an den Stickstoff gebunden ist, welcher eine Amidbindung bildet, wenn G für N steht,

R^2 unabhängig steht für

Wasserstoff, Halogen, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C_1-C_8 \text{ Alkylsulfonyl}$, (D) $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$ oder $C_1-C_4 \text{ Halogenalkyl}$,

R^3 unabhängig steht für Aryl oder Thienyl,

worin Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Cyano, Halogen, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, (D) $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$, $C_1-C_4 \text{ Alkoxy}$, $C_1-C_4 \text{ Halogenalkyl}$ und $C_1-C_4 \text{ Halogenalkoxy}$,

R^4 unabhängig steht für

Wasserstoff, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$ oder $(CH_2)_nO(C_1-C_8 \text{ Alkyl})$, worin n für 2-8 steht, jedes R^8 unabhängig steht für

Wasserstoff, Phenyl, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C_1-C_8 \text{ Alkylsulfonyl}$, $C(O)C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C(O)Aryl$, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, $SO_2\text{-Aryl}$, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, (D) $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$ oder $(CH_2)_nC_1-C_4 \text{ Halogenalkyl}$, worin n für 1-8 steht,

jedes R^9 unabhängig steht für

Wasserstoff, Hydroxy, (D)Cyano, Halogen, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C_1-C_8 \text{ Alkoxy}$, $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$, $C_1-C_4 \text{ Halogenalkyl}$, (D)Heterocyclyl, (D) $C(O)R^8$, (D) $C(O)(CH_2)_nN(R^8)_2$, $C_1-C_8 \text{ Alkyl-N}(R^8)_2$, (D) OR^8 , (D) $OCOR^8$, (D) $O-C(O)(R^8)_2$, (D) $N(R^8)_2$, (D) $NR^8C(O)R^8$, (D) $NR^8C(O)OR^8$, (D) $NR^8C(O)N(R^8)_2$, (D) $NR^8SO_2R^8$, (D) SR^8 , (D) SOR^8 , (D) SO_2R^8 oder (D) $SO_2N(R^8)_2$,

jedes R^{10} unabhängig steht für

Wasserstoff, $(C_1-C_8) \text{ Alkyl}$, $C(O)C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, Aryl oder $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$,

jedes R^{11} unabhängig steht für

Wasserstoff, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, (D)Aryl, (D)Heteroaryl, $(CH_2)_nN(R^8)_2$, $(CH_2)_nNR^8C(O)C_1-C_4 \text{ Alkyl}$, $(CH_2)_nN-R^8SO_2C_1-C_4 \text{ Alkyl}$, $(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$, $(CH_2)_n[O]_qC_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$, $(CH_2)_n[O]_q-(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$, $(CH_2)_n[O]_q\text{-Heterocyclyl}$ oder $(CH_2)_n[O]_q(C_1-C_8 \text{ Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ und worin n für 2-8 steht,

jedes R^{12} unabhängig steht für

Wasserstoff, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, (D) $C_3-C_7 \text{ Cycloalkyl}$, (D)Phenyl $C(O)$, $C_1-C_8 \text{ Alkyl}$, $C(O)Phenyl$, $SO_2C_1-C_8 \text{ Alkyl}$ oder $SO_2\text{-Phenyl}$,

D für eine Bindung oder $-(CH_2)_n$ steht,

n für 0-8 steht,

p für 0-4 steht,

q für 0-1 steht,

r für 1-2 steht, und

y für 0-1 steht.

[0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Prävention oder Behandlung von Obesität oder Diabetes mellitus bei einem Säuger brauchbar, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I umfasst.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Prävention oder Behandlung einer männlichen oder weiblichen Sexualstörung bei einem Säuger, genauer gesagt einer Erektionsstörung brauchbar, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I umfasst.

[0012] Ebenfalls im Umfang der vorliegenden Erfindung befindet sich eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung, die einen pharmazeutischen Träger und zumindest eine Verbindung der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Stereoisomere hiervon umfasst.

[0013] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder Formulierung, die eine Verbindung der Formel I oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Stereoisomere hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

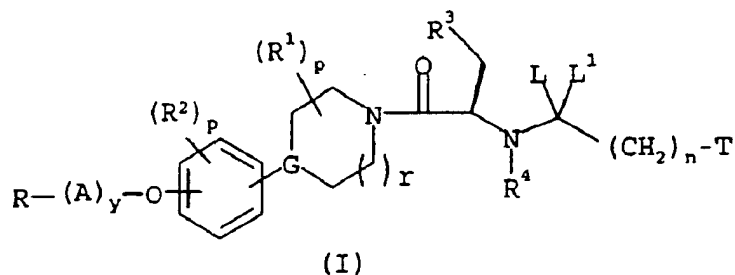
[0014] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft Melanocortinrezeptoragonisten und insbesondere Piperazin- und Piperidinderivate, die Melanocortinrezeptoragonisten sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Be-

handlung oder Prävention von Erkrankungen und Störungen brauchbar, die auf die Aktivierung von Melanocortinrezeptoren ansprechen, wie Fettsucht, Diabetes und Sexualstörung, einschließlich Erektionsstörung und weiblicher Sexualstörung.

[0016] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel I



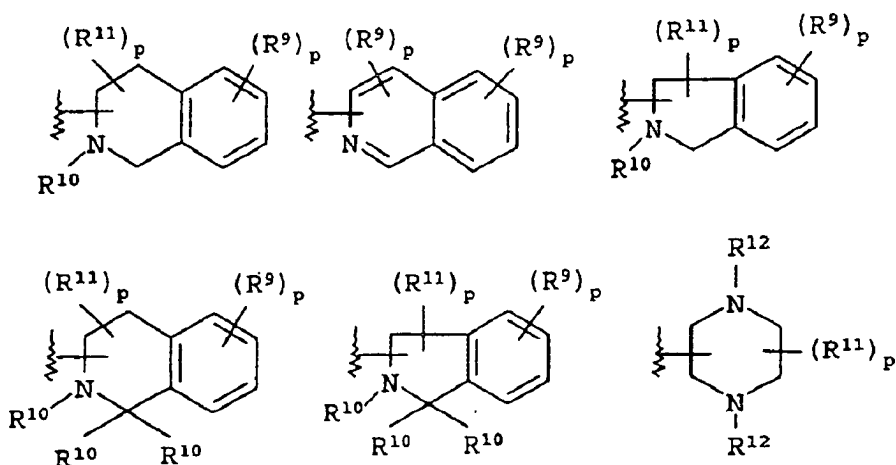
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin

G für CR¹ oder N steht,

A für C₁-C₈ Alkyl oder C₃-C₇ Cycloalkyl steht,

L und L¹ unabhängig für Wasserstoff oder zusammen für Oxo stehen,

T steht für



R für folgendes steht, wenn y für 1 steht:

N(R⁸)₂, NR⁸COR⁸, NR⁸CON(R⁸)₂, NR⁸C(O)OR⁸, NR⁸C(R⁸)=N(R⁸), NR⁸SO₂R⁸ oder NR⁸SO₂N(R⁸)₂,

R für folgendes steht, wenn y für 0 oder 1 steht:

Heterocycl, mit der Maßgabe, dass wenn y für 0 steht, kein Heteroatom direkt an den Sauerstoff oder benachbart an einen Kohlenstoff gebunden ist, das an einen Sauerstoff gebunden ist, und worin das Heterocycl zumindest einen Stickstoff im Ring aufweist und wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus R⁸ ausgewählt sind,

R¹ unabhängig steht für

Wasserstoff, CONH(C₁-C₈ Alkyl), C₁-C₈ Alkyl, (D)Phenyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder Oxo, mit der Maßgabe, dass Oxo nicht an denselben Kohlenstoff gebunden ist, der an den Stickstoff gebunden ist, welcher eine Amidbindung bildet, wenn G für N steht,

R² unabhängig steht für

Wasserstoff, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkylsulfonyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl,

R³ unabhängig steht für Aryl oder Thienyl,

worin Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Cyano, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl und C₁-C₄ Halogenalkoxy,

R⁴ unabhängig steht für

Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, C₃-C₇ Cycloalkyl oder (CH₂)_nO(C₁-C₈ Alkyl), worin n für 2-8 steht, jedes R⁸ unabhängig steht für

Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkylsulfonyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C(O)Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, SO₂-Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder (CH₂)_nC₁-C₄ Halogenalkyl, worin n für 1-8 steht,

jedes R⁹ unabhängig steht für

Wasserstoff, Hydroxy, (D)Cyano, Halogen, C₁-C₈ Alkyl C₁-C₈ Alkoxy, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl,

(D)Heterocyclyl, (D)C(O)R⁸, (D)C(O)(CH₂)_nN(R⁸)₂, C₁-C₈ Alkyl-N(R⁸)₂, (D)OR⁸, (D)OCOR⁸, (D)O-C(O)(R⁸)₂, (D)N(R⁸)₂, (D)NR⁸C(O)R⁸, (D)NR⁸C(O)OR⁸, (D)NR⁸C(O)N(R⁸)₂, (D)NR⁸SO₂R⁸, (D)SR⁸, (D)SOR⁸, (D)SO₂R⁸ oder (D)SO₂N(R⁸)₂,

jedes R¹⁰ unabhängig steht für

Wasserstoff, (C₁-C₈) Alkyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, Aryl oder C₃-C₇ Cycloalkyl,

jedes R¹¹ unabhängig steht für

Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, (D)Aryl, (D)Heteroaryl, (CH₂)_nN(R⁸)₂, (CH₂)_nNR⁸C(O)C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_nN-R⁸SO₂C₁-C₄ Alkyl, (CH₂)_nSO₂N(R⁸)₂, (CH₂)_n[O]_qC₁-C₈ Alkyl, (CH₂)_n[O]_q(CH₂)_nNR⁸COR⁸, (CH₂)_n[O]_q-(CH₂)_nNR⁸SO₂R⁸, (CH₂)_n[O]_q-Heterocyclyl oder (CH₂)_n[O]_q(C₁-C₈ Alkyl)-Heterocyclyl und worin n für 2-8 steht,

jedes R¹² unabhängig steht für

Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl, (D)PhenylC(O), C₁-C₈ Alkyl, C(O)Phenyl, SO₂C₁-C₈ Alkyl oder SO₂-Phenyl,

D für eine Bindung oder -(CH₂)_n steht,

n für 0-8 steht,

p für 0-4 steht,

q für 0-1 steht,

r für 1-2 steht, und

y für 0-1 steht.

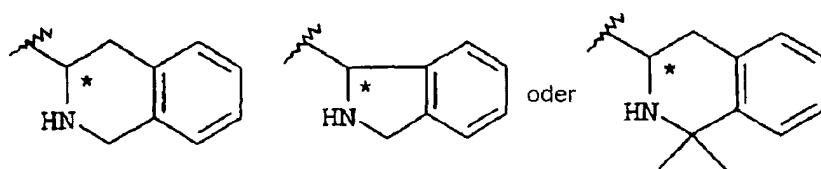
[0017] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben, worin das Heterocyclyl ein vier-, fünf- oder sechsgliedriger Ring ist, der ein Stickstoffatom enthält.

[0018] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben, worin das Heterocyclyl für einen sechsgliedrigen Ring steht, der ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom enthält.

[0019] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben, worin R³ für Phenyl steht, das wahlweise mit Fluor, Chlor, Brom, Iod, Benzyloxy, Methoxy oder Methyl para-substituiert ist. Das bevorzugte R³ steht für Phenyl, das mit Chlor, Fluor oder Methoxy para-substituiert ist.

[0020] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben worin R⁴ für Wasserstoff steht.

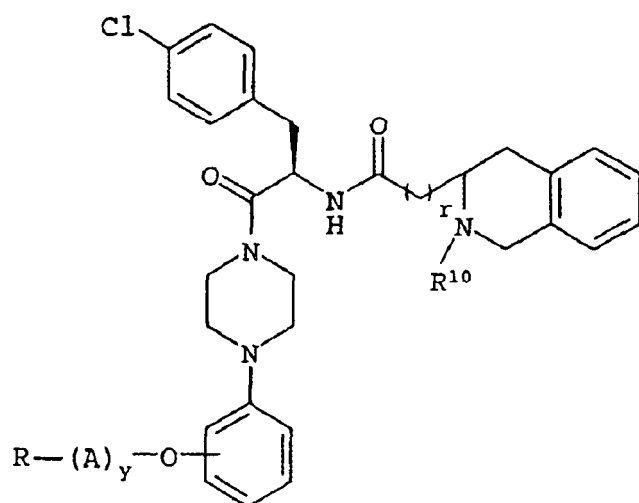
[0021] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben, worin -(CH₂)_n-T steht für



worin * für ein chirales Kohlenstoffatom mit einer R oder S Konfiguration steht.

[0022] Die erfindungsgemäße Verbindung ist wie oben angegeben, worin L und L¹ zusammen für Oxo stehen und das chirale Kohlenstoffatom die R Konfiguration aufweist.

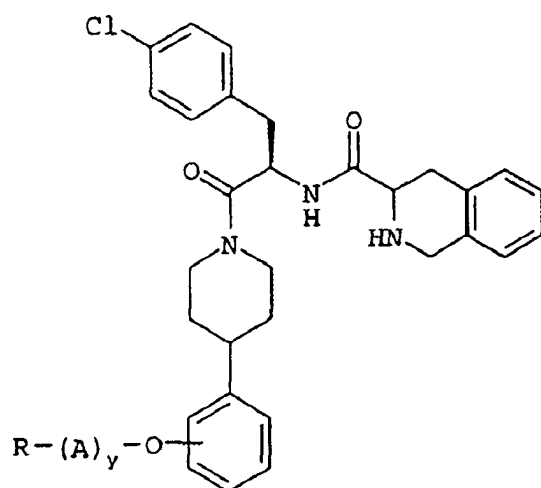
[0023] Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert eine Verbindung der Formel II



(II)

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon.

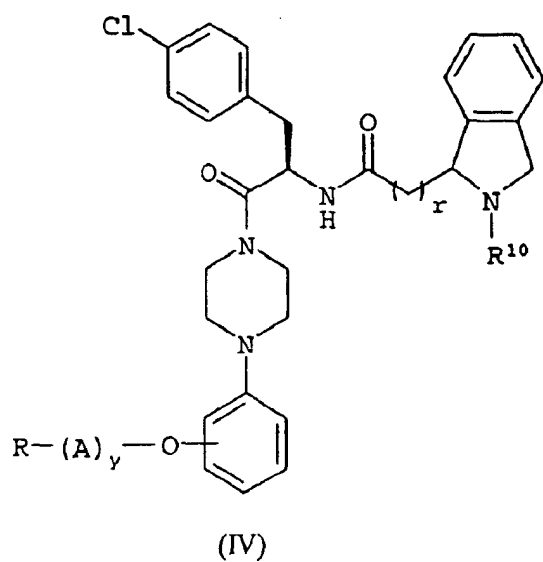
[0024] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert einer Verbindung der Formel III



(III)

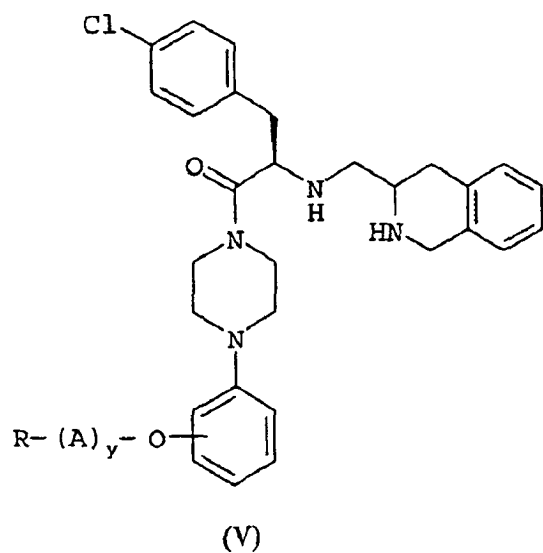
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon.

[0025] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert einer Verbindung der Formel IV



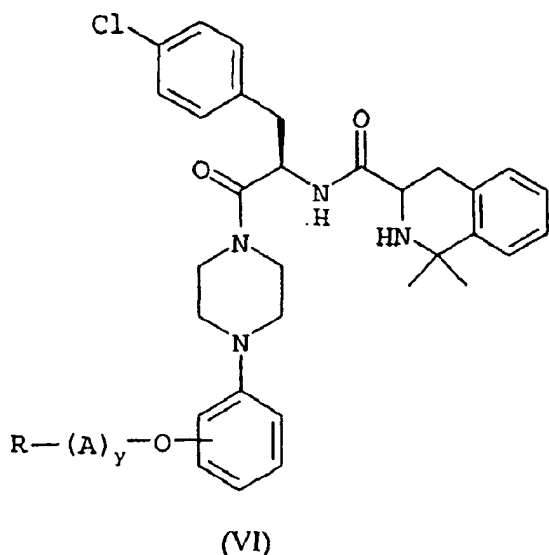
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon.

[0026] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert einer Verbindung der Formel V



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon.

[0027] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert einer Verbindung der Formel VI



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon.

[0028] Die Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie sie oben in Formel (II) bis (VI) angegeben sind, sind folgende:

A steht für C₁-C₈ Alkyl oder C₃-C₇ Cycloalkyl,

r steht für 0 oder 1,

y steht für 0 oder 1,

D steht für eine Bindung oder -(CH₂)_n,

n steht für 0 bis 8,

R steht für folgendes, wenn y für 1 steht:

N(R⁸)₂, NR⁸COR⁸, NR⁸CON(R⁸)₂, NR⁸C(O)OR⁸, NR⁸C(R⁸)=N(R⁸), NR⁸SO₂R⁸ oder NR⁸SO₂N(R⁸)₂,

R steht für folgendes, wenn y für 0 oder 1 steht:

Heterocyclyl, mit der Maßgabe, dass wenn y für 0 steht, kein Heteroatom direkt an den Sauerstoff oder benachbart an einen Kohlenstoff gebunden ist, das an einen Sauerstoff gebunden ist, und worin das Heterocyclyl zumindest einen Stickstoff im Ring aufweist und wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus R⁸ ausgewählt sind,

jedes R⁸ steht unabhängig für

Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkylsulfonyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C(O)Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, SO₂-Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder (CH₂)_nC₁-C₄ Halogenalkyl, worin n für 1-8 steht,

jedes R¹⁰ steht unabhängig für

Wasserstoff, (C₁-C₈) Alkyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, Aryl oder C₃-C₇ Cycloalkyl.

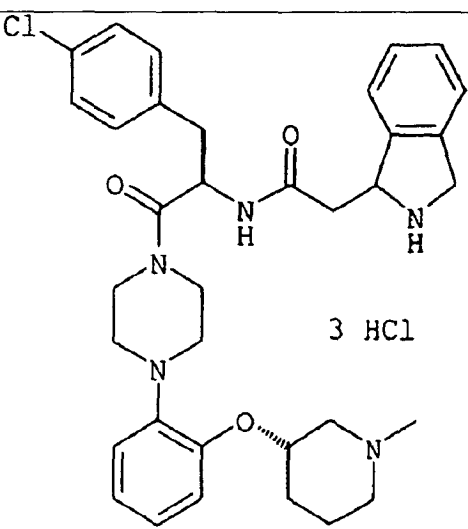
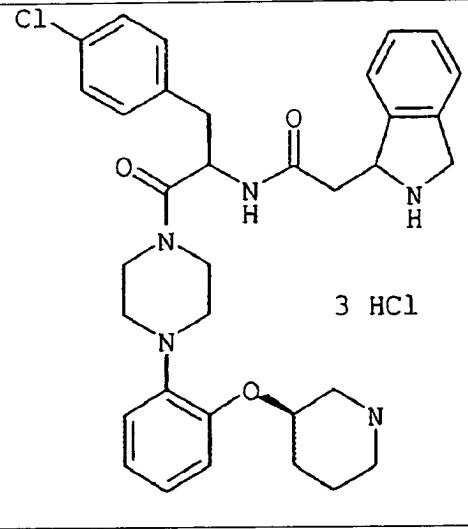
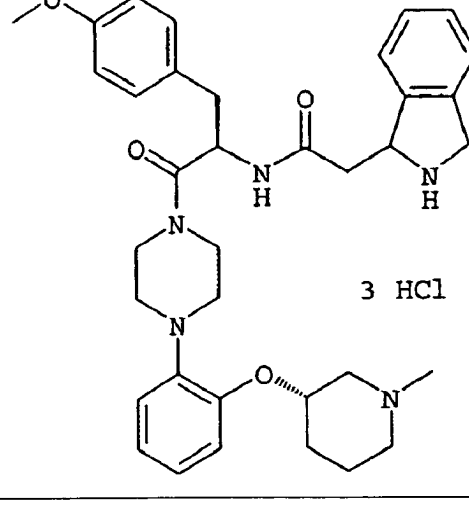
[0029] Die erfindungsgemäße Verbindung, wie sie in den obigen Formeln (II)-(VI) angegeben ist, worin O-(A)_y-R an die ortho-Position des Phenylrings gebunden ist.

[0030] Die erfindungsgemäße Verbindung, wie sie in den obigen Formeln (II)-(VI) angegeben ist, worin das Heterocyclyl ein vier-, fünf- oder sechsgliedriger Ring ist, der ein Stickstoffatom enthält.

[0031] Die erfindungsgemäße Verbindung, wie sie in den obigen Formeln (II)-(VI) angegeben ist, worin der Stickstoff mit einem Substituenten substituiert ist, der aus R⁸ ausgewählt ist, worin y für 0 steht.

[0032] Die erfindungsgemäße Verbindung, wie sie in den obigen Formeln (II)-(VI) angegeben ist, worin das Heterocyclyl ein sechsgliedriger Ring ist, der ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom enthält.

[0033] Die bevorzugtesten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind:

Name der Verbindung	Verbindung
(N-(1-(4-R-Chlorbenzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-S-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>
(N-(1-(4-R-Chlorbenzyl)-2-oxo-2-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>
2-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-yl)-(N-(1-(4-methoxybenzyl)-2-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>

[0034] Ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst wird eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung, die einen pharmazeutischen Träger und zumindest eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon umfasst. Die pharmazeutische Zusammensetzung oder Formulierung kann wahlweise ferner einen zweiten Wirkstoff umfassen, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus einem Insulinsensitizer, einem Insulinmimetikum, einem Sulfonylharnstoff, einem α -Glucosidaseinhibitor, einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor, einem sequestrierenden Cholesterinsenker, ei-

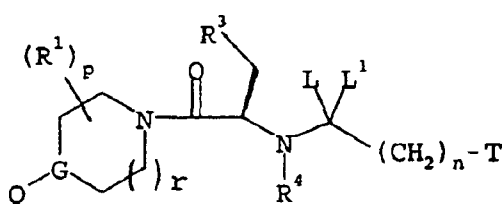
nem β -3-adrenergen Rezeptoragonisten, einem Neuropeptid Y Antagonisten, einem Phosphodiester V Inhibitor und einem α -2-adrenergen Rezeptorantagonisten.

[0035] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, wie dies oben angegeben ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0036] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I zur Verwendung in einem Verfahren zur Prävention oder Behandlung von Obesität oder Diabetes mellitus bei einem Säuger, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I umfasst.

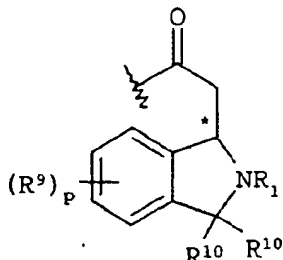
[0037] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I zur Verwendung in einem Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer männlichen oder weiblichen Sexualdysfunktion bei einem Säuger, genauer gesagt der männlichen oder weiblichen Sexualstörung, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I umfasst.

[0038] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

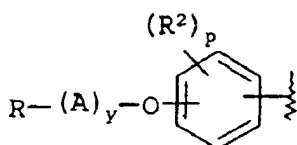


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin -CLL¹-(CH₂)ₙ-T steht für

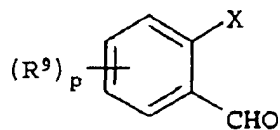


worin R₁ für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, Boc, CBZ, Fmoc, Phenyl oder (C₁-C₈ Alkyl)phenyl steht, Q für folgenden Rest steht



G, A, R, R¹, R³, R⁴, R¹⁰, p, y und r wie in Formel I definiert sind, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

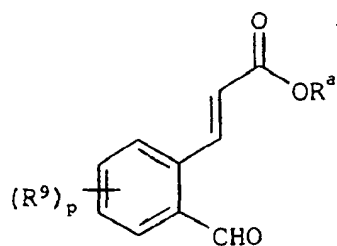
a) Umsetzung einer Verbindung mit einer Strukturformel 1



(1)

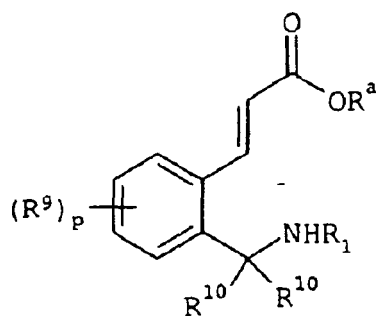
mit CH₂CH=C(O)ORᵃ, worin Rᵃ für Wasserstoff oder C₁-C₈ Alkyl steht und X für Halogen steht, in Gegenwart eines Katalysators und einer Base in einem geeigneten organischen Lösemittel unter Bildung der Verbin-

ung der Formel 2



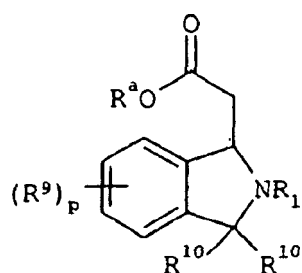
(2)

b) Reduktive Aminierung der Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines Amins unter sauren Bedingungen unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



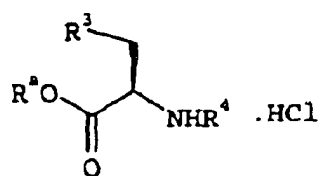
(3)

c) Cyclisierung der Verbindung der Formel 3 durch Michael-Addition unter Bildung einer Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon



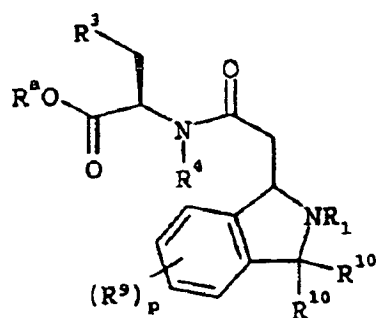
(4)

d) Kupplung der Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon, worin R^a der Verbindung 4 für H steht, mit einer Verbindung der Formel 5



(5)

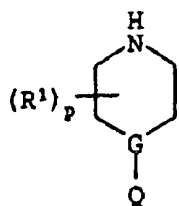
worin R^a der Verbindung 5 für C₁-C₈ Alkyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



(6)

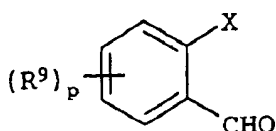
und

e) Kupplung der Verbindung der Formel 6, worin R^a für H steht, mit einer Verbindung der folgenden Struktur



unter Bildung der Verbindung der Formel I.

[0039] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin



in Schritt (a) für 2-Brombenzaldehyd steht.

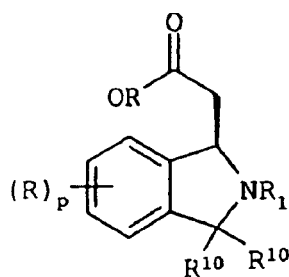
[0040] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}$ in Schritt (a) für Methylacrylat steht.

[0041] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin der Katalysator in Schritt (a) aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus: $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}-\text{Bu}_4\text{NBr}$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2/\text{H}_2$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tol})_3$ und worin die Base in Schritt (a) für NH_3 steht, worin R für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_8$ Alkyl steht.

[0042] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin das Amin in Schritt (b) aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Benzylamin, α -Methylbenzylamin und Boc-NH_2 .

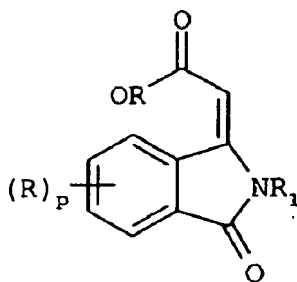
[0043] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin der Schritt (b) ferner die Reduktion einer Zwischenproduktiminverbindung in Gegenwart eines Reduktionsmittels umfasst, wobei das Reduktionsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus NaCNBH_3 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_4/H^+ und einer Kombination aus Et_3SiH und TFA in CH_3CN oder CH_2Cl_2 .

[0044] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin das Stereoisomer der Verbindung der Formel 4 in Schritt (c) eine Verbindung der Formel 4a ist



(4a)

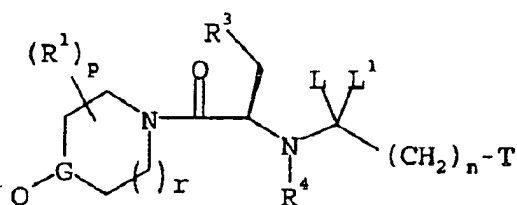
[0045] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin die Verbindung der Formel 4a durch asymmetrische Hydrierung einer Verbindung der folgenden Strukturformel hergestellt wird



[0046] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin die Michael-Addition in Schritt (c) unter basischen Aufarbeitungsbedingungen ausgeführt wird.

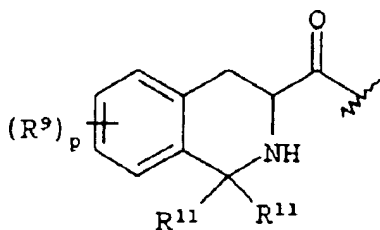
[0047] Das erfindungsgemäße Verfahren ist wie oben angegeben, worin der Schritt (e) ferner die Schutzgruppenabspaltung oder -anbringung an der Verbindung der Formel (4) an NR_1 umfasst.

[0048] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

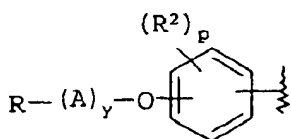


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin $-\text{CLL}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{T}$ steht für



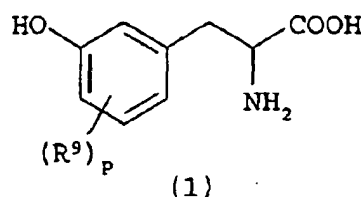
Q für folgenden Rest steht



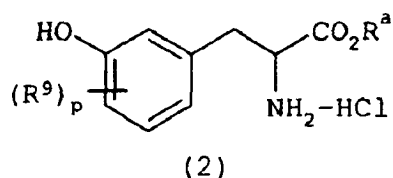
G, A, R, R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , p, y und r wie in Formel I definiert sind,

R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1-C_8 Alkyl steht, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst

a) Veresterung einer Verbindung der Formel 1

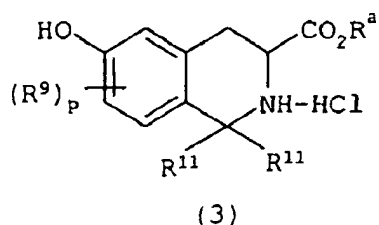


mit einem Alkohol R^aOH unter Bildung einer Verbindung der Formel 2,



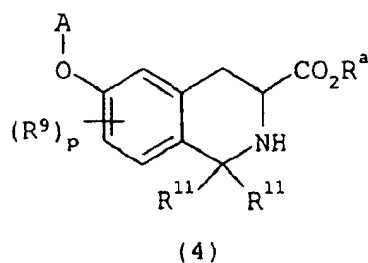
worin R^a für C_1-C_4 Alkyl oder (D)Phenyl steht,

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel 2 mit $R^{11}COR^{11}$ unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



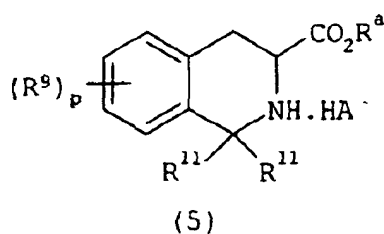
worin R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1-C_4 Alkyl steht,

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 mit einer Aktivierungsgruppe unter Bildung einer Verbindung der Formel 4

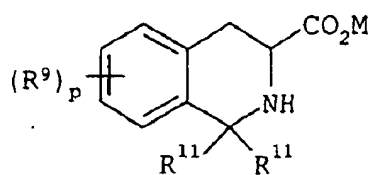


worin A für eine Aktivierungsgruppe steht,

d) Desoxygenierung der Verbindung der Formel 4 durch Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 5



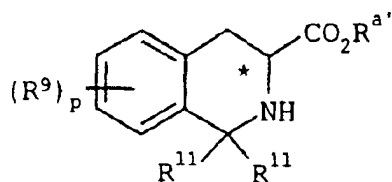
e) wahlweise Umsetzung der Verbindung der Formel 5 mit einer anorganischen Base unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



(6)

worin HA für eine Säure steht und M für ein univalentes Kation steht,

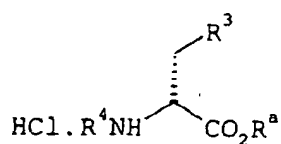
f) Auftrennung der Verbindung der Formel 5 oder Formel 6 unter Bildung einer chiralen Verbindung der Formel 7



(7)

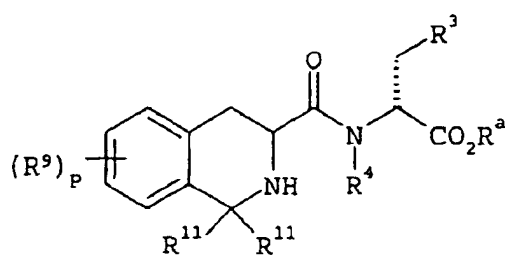
worin M für Wasserstoff steht und R^a für H oder R^a steht,

g) Kupplung der Verbindung der Formel 7 mit einer Verbindung der Formel 8



(8)

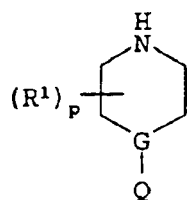
unter Bildung einer Verbindung der Formel 9



(9)

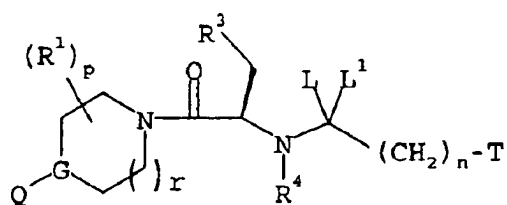
und

h) Kupplung der Verbindung der Formel 9 mit einer Verbindung der Formel



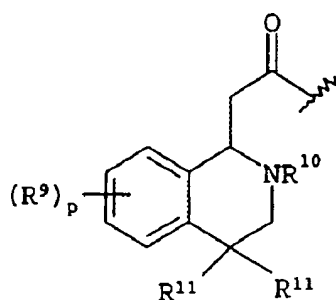
unter Bildung einer Verbindung der Formel I.

[0049] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

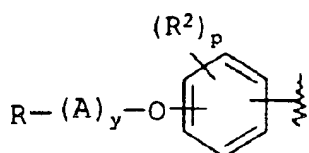


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin
 $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ steht für



Q für folgenden Rest steht



G, A, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , p, y und r wie in Formel I definiert sind,

R^{10} unabhängig steht für

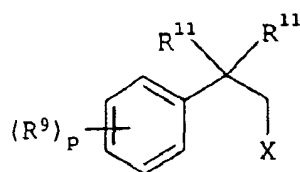
Wasserstoff, C_1-C_8 Alkyl, $C(O)C_1-C_8$ Alkyl, Aryl- C_3-C_7 -cycloalkyl oder eine Schutzgruppe, die ausgewählt ist aus Boc, CBZ oder Fmoc,

R^{11} unabhängig steht für

Wasserstoff oder C_1-C_8 Alkyl

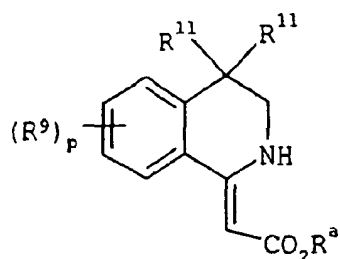
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel I



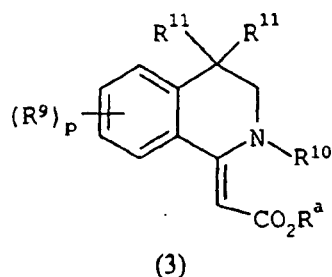
(1)

worin X für Halogen steht und R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1-C_4 Alkyl steht, mit $CNCH_2CO_2R^a$,
 worin R^a für C_1-C_8 Alkyl oder Benzyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 2

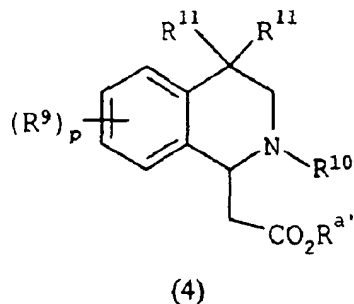


(2)

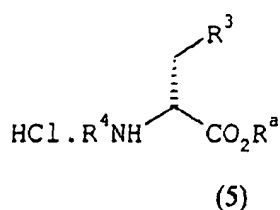
b) Schutz der Verbindung der Formel 2 unter Bildung der Verbindung der Formel 3



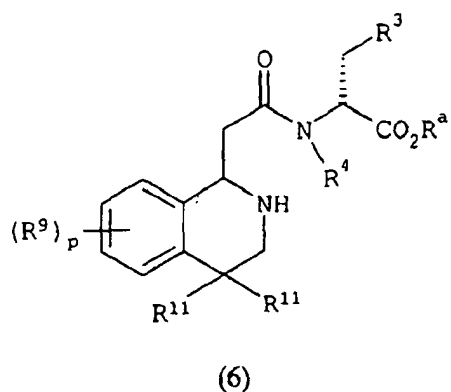
c) Hydrierung der Verbindung der Formel 3 unter Bildung einer Verbindung der Formel 4



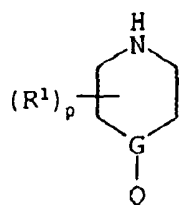
d) Kupplung der Verbindung der Formel 4, worin R^{a'} für Wasserstoff oder R^a steht, mit einer Verbindung der Formel 5



unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



e) Kupplung der Verbindung der Formel 6 mit einer Verbindung der folgenden Formel



unter Bildung einer Verbindung der Formel I.

[0050] In der vorliegenden Anmeldung haben die folgenden Ausdrücke die angegebenen Bedeutungen: Der Ausdruck "Alkyl" steht, falls nichts anderes angegeben ist, für die Alkylgruppen mit einer angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen mit einer entweder geraden oder verzweigten gesättigten Konfiguration. Beispiele für "Alkyl" umfassen unter anderem Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl und t-Butyl,

Pentyl, Hexyl, Neopentyl, Isopentyl und dergleichen. Alkyl kann, wie dies oben definiert ist, optional mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I angegeben ist.

[0051] Der Ausdruck "Alkenyl" steht für eine Kohlenwasserstoffkette mit einer spezifizierten Anzahl an Kohlenstoffatomen mit einer entweder geraden oder verzweigten Konfiguration und mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, die an jeder Stelle entlang der Kette auftreten kann, wie Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Vinyl, Alkyl, 2-Butenyl und dergleichen. Wie oben definiertes Alkenyl kann mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I angegeben ist.

[0052] Der Ausdruck "Halogenalkyl" steht für eine Alkylgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen, die mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiert ist, welche aus F, Br, Cl und I ausgewählt sind. Ein Beispiel für eine Halogenalkylgruppe ist Trifluormethyl.

[0053] Der Ausdruck "Alkoxy" steht für eine Alkylgruppe mit einer angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen, die über eine Sauerstoffbrücke gebunden sind, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert-Butoxy, Pentoxy und dergleichen. Wie oben definiertes Alkoxy kann wahlweise mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I beschrieben ist.

[0054] Der Ausdruck "Cycloalkyl" bezieht sich auf einen Ring, der sich aus 3 bis 7 Methylengruppen zusammensetzt. Beispiele für Cycloalkyl umfassen unter anderem Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen. Wie oben definiertes Cycloalkyl kann wahlweise mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I beschrieben ist.

[0055] Der Ausdruck "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0056] Der Ausdruck "Halogenalkoxy" steht für eine Halogenalkylgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen, die über eine Sauerstoffbrücke gebunden sind, wie OCF_3 . Wie oben definiertes "Halogenalkoxy" kann wahlweise mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I beschrieben ist.

[0057] Der Ausdruck "Aryl" steht für Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl und dergleichen, das wahlweise mit der angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert ist, wie dies in Formel I beschrieben ist.

[0058] Der Ausdruck "Heteroaryl" bezieht sich auf einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Ring mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten, welche ausgewählt sind aus O, N oder S und das Heteroaryl ist wahlweise mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert, wie dies in Formel I beschrieben ist. Beispiele für Heteroaryl sind unter anderem Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl und Purinyl, Cinnolinyl, Benzothienyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl, Chinolin, Isochinolin und dergleichen.

[0059] Das "Heterocyclyl" ist als monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Ring mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen definiert, der gesättigt oder teilweise gesättigt ist und 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus N, O oder S ausgewählt sind. Das "Heterocyclyl" umfasst "Stickstoff-enthaltendes Heterocyclyl", das 1 bis 4 Stickstoffatome enthält und wahlweise ferner ein anderes Heteroatom enthält, das aus O oder S ausgewählt ist. Wie oben definiertes Heterocyclyl kann wahlweise mit einer angegebenen Anzahl an Substituenten substituiert sein, wie dies in Formel I beschrieben ist.

[0060] Wie hierin verwendet umfasst ein Säuger einen Menschen und einen Warmblüter, wie eine Katze, einen Hund und dergleichen.

[0061] Der Ausdruck "Zusammensetzung" oder "Formulierung", wie bei pharmazeutischer Zusammensetzung oder Formulierung, soll ein Produkt umfassen, das die Wirkstoffe und die inerten Inhaltsstoffe enthält, die den Träger ausmachen. Demnach umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung jede Zusammensetzung, die durch Mischen einer erfindungsgemäßen Verbindung (einer Verbindung der Formel I) und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers hergestellt wird.

[0062] Der Ausdruck "pharmazeutisch" meint, wenn er hierin als Adjektiv verwendet wird, dass es im wesentlichen für den empfangenden Säuger unschädlich ist.

[0063] Der Ausdruck "Einheitsdosierungsform" bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, die als ein-

malige Dosierungen für den Menschen oder andere Tiere, wie Warmblüter, geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff (Verbindung der Formel I), die zur Herstellung des gewünschten therapeutischen Effekts berechnet wurde, zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthält.

[0064] Der Ausdruck "Behandlung" oder "Prävention", wie er hierin verwendet wird, umfasst die allgemein anerkannten Bedeutungen, das heißt Prävention, Verhinderung, Zurückdrängung, Linderung, Besserung, Verlangsamung, Stoppen oder Umkehrung der Progression oder Schwere eines pathologischen Zustands oder der Leiden hierdurch, wie dies hierin beschrieben ist.

[0065] "Erektionsstörung" ist eine Störung, die das Versagen eines männlichen Säugers umfasst, eine Erektion, Ejakulation oder beides zu erreichen. Symptome der Erektionsstörung umfassen eine Unfähigkeit eine Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten, ein Ejakulationsversagen, eine frühe Ejakulation und eine Unfähigkeit, einen Orgasmus zu erreichen. Eine Zunahme der Erektionsstörung ist oft mit dem Alter assoziiert und sie wird im allgemeinen durch eine physische Erkrankung verursacht oder ist eine Nebenwirkung einer Arzneimittelbehandlung.

[0066] "Weibliche Sexualstörung" umfasst ohne Beschränkung Zustände, wie fehlendes Sexualverlangen und verwandte Luststörungen, gehemmten Orgasmus, Gleitmittelschwierigkeiten und Vaginismus.

[0067] Da bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen einen sauren Rest (beispielsweise Carboxy) enthalten, kann die Verbindung der Formel I als pharmazeutisches Basenadditionssalz hiervon verwendet werden. Solche Salze umfassen jene, die von anorganischen Basen stammen, wie Ammonium und Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -bicarbonate und dergleichen, wie auch Salze, die von basischen organischen Aminen stammen, wie aliphatischen und aromatischen Aminen, aliphatischen Diaminen, Hydroxyalkaminen und dergleichen.

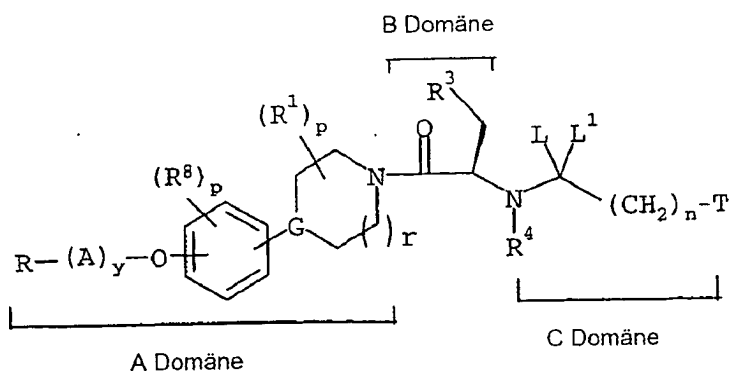
[0068] Da bestimmte Verbindungen der Erfindung einen basischen Rest (beispielsweise Amino) enthalten, kann die Verbindung der Formel I auch als pharmazeutisches Säureadditionssalz vorkommen. Solche Salze umfassen Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Formiat, Isobutyrat, Heptanoat, Propiolat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, 2-Butin-1,4-dioat, 3-Hexin-2,5-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Lactat, Hippurat, β -Hydroxybutyrat, Glycolat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Mandelat und ähnliche Salze. Die bevorzugte Salzform einer Verbindung der Formel I ist ein Säureadditionssalz, genauer gesagt das Hydrochloridsalz.

[0069] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen können als Tautomere vorkommen, wie Keto-Enol-Tautomere. Die einzelnen Tautomere wie auch Gemische hiervon werden vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

Brauchbarkeit

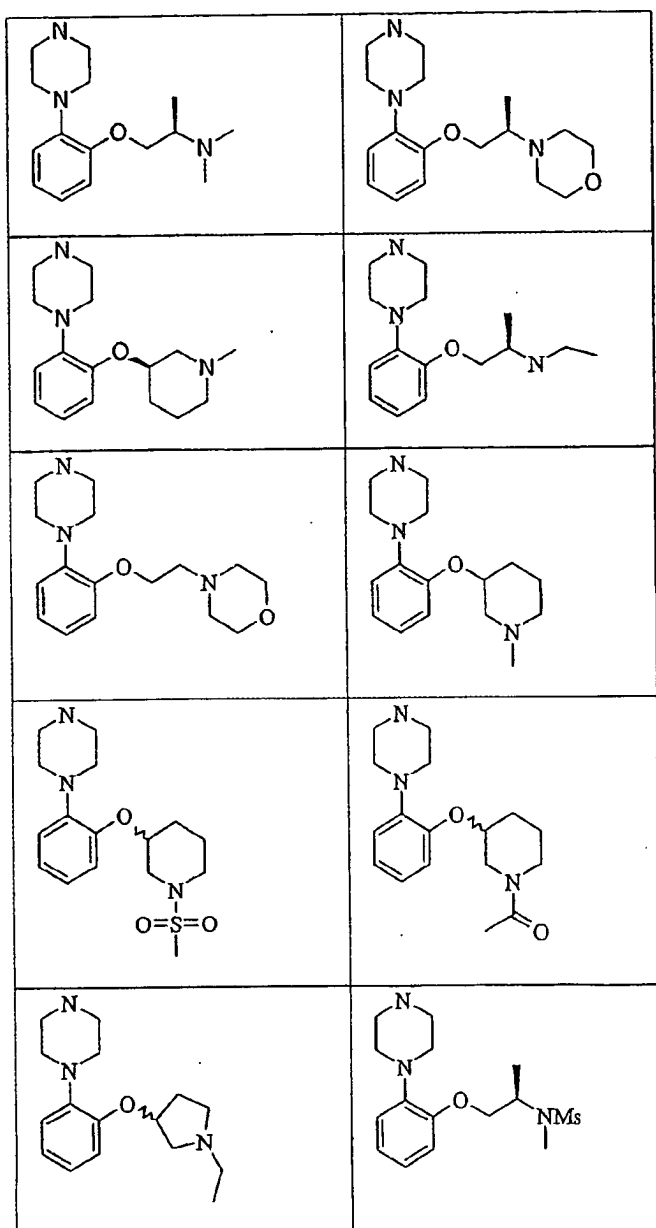
[0070] Die Verbindungen der Formel I sind als Melanocortinrezeptormodulatoren wirksam, insbesondere als Agonisten des humanen MC-4 Rezeptors. Als Melanocortinrezeptoragonisten sind die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Erkrankungen, Störungen oder Zuständen brauchbar, die auf die Aktivierung eines oder mehrerer Melanocortinrezeptoren ansprechen, wie unter anderem MC-1, MC-2, MC-3, MC-4 und MC-5. Erkrankungen, Störungen oder Zustände, die auf eine Behandlung mit einem MC-4 Agonisten ansprechen, umfassen die oben erwähnten und die in WO 00 74 679 A beschriebenen, deren Beschreibung hiermit eingeführt ist. Insbesondere umfassen Erkrankungen, Störungen oder Zustände, die auf die Behandlung mit einem MC-4 Agonisten ansprechen, Obesität oder Diabetes mellitus, männliche oder weibliche Sexualstörung, genauer gesagt Erektionsstörung.

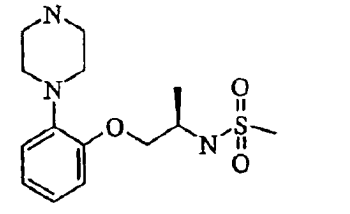
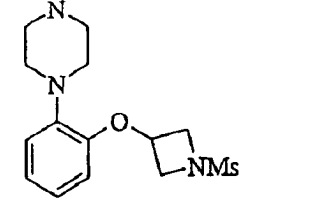
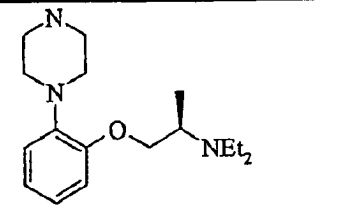
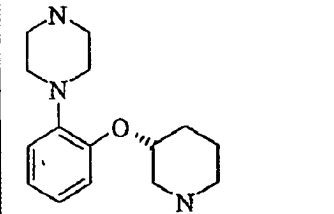
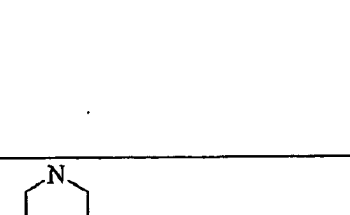
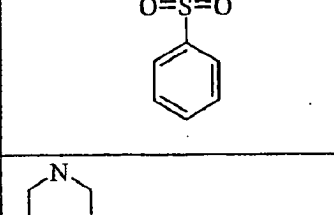
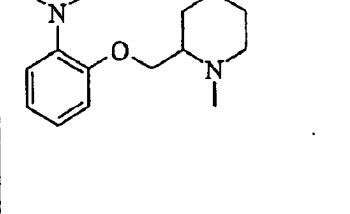
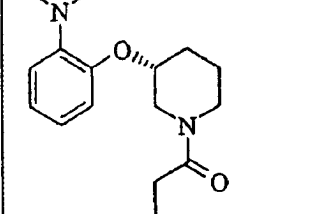
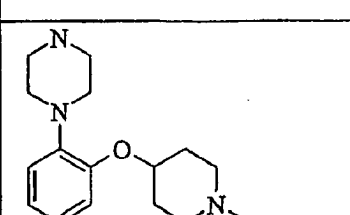
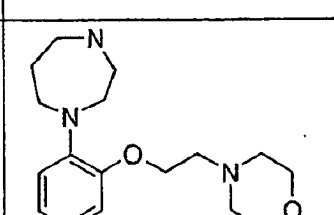
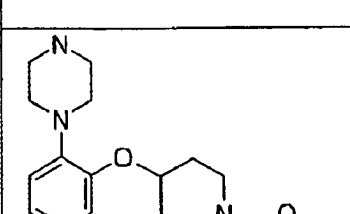
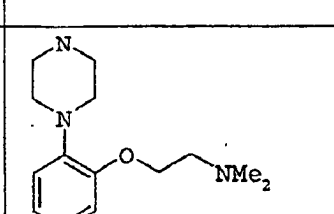
[0071] Bei der Beschreibung der verschiedenen Aspekte der vorliegenden Verbindungen der Formel I werden die Ausdrücke "A Domäne", "B Domäne" und "C Domäne" im folgenden verwendet. Dieses Domänenkonzept ist im folgenden gezeigt:

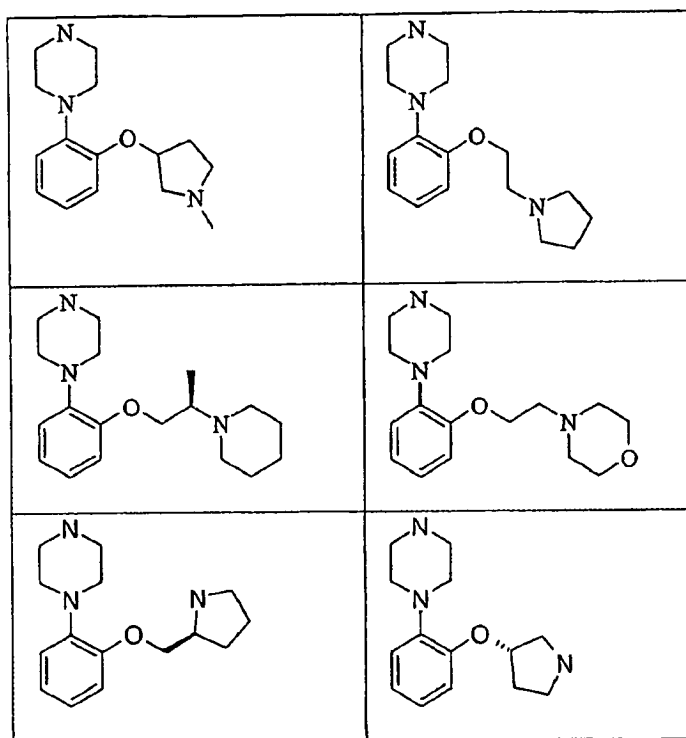


[0072] Die folgenden Listen liefern einige Beispiele für die "A Domäne", "B Domäne" und "C Domäne" der Verbindung der Formel I. Diese Listen dienen nur zur Erläuterung und soll nicht beschränkend wirken.

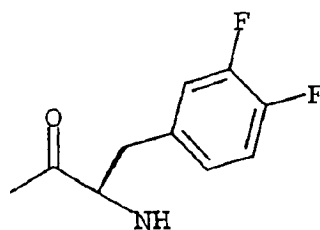
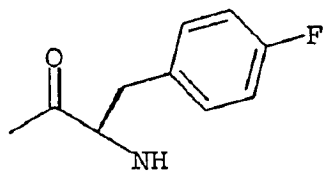
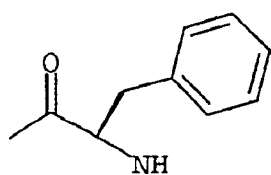
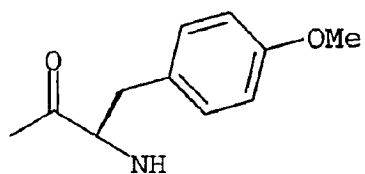
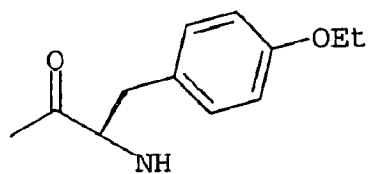
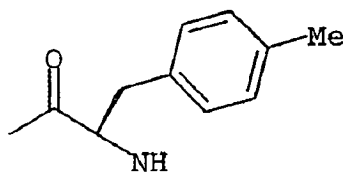
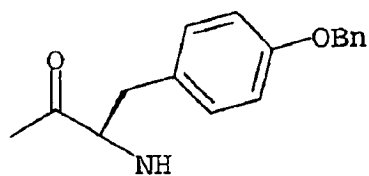
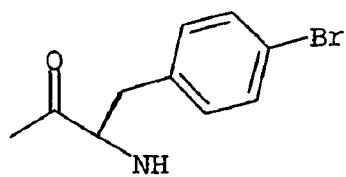
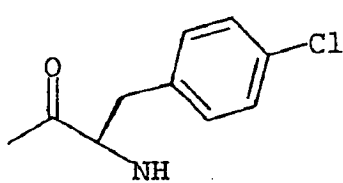
Beispiele der A Domäne:



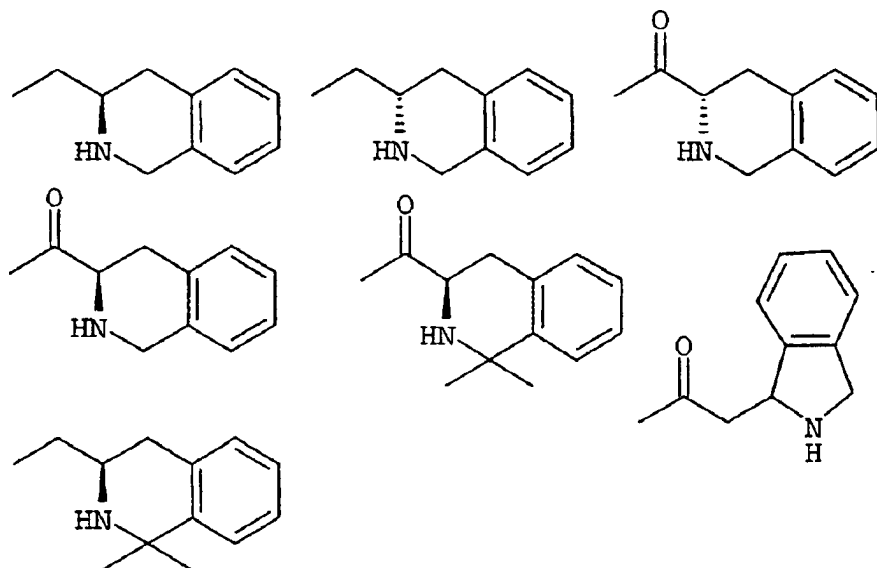
 <chem>CN(S(=O)(=O)C)C[C@H](Oc1ccccc1N2CCNCC2)c3ccccc3</chem>	 <chem>CN(C)[C@H]1CC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>
 <chem>CN(C)C[C@H](Oc1ccccc1N2CCNCC2)c3ccccc3</chem>	 <chem>OS(=O)(=O)c1ccccc1N2CCN(CC2)OC3=CC=CC=C3N4CCNCC4</chem>
 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>
 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>	 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>
 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>	 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>
 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>	 <chem>CN1CCCCC1OC2=CC=CC=C2N3CCNCC3</chem>



Beispiele der B Domäne



Beispiele der C Domäne



Formulierung

[0073] Die Verbindung der Formel I wird vorzugsweise in einer Einheitsdosierungsform vor der Verabreichung formuliert. Demnach umfasst die vorliegende Erfindung auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I und einen geeigneten pharmazeutischen Träger enthält.

[0074] Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden durch bekannte Verfahren mittels gut bekannter und leicht verfügbarer Inhaltsstoffe hergestellt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen wird der Wirkstoff (eine Verbindung der Formel I) gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder mit einem Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann dies ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff dient. Daher können die Zusammensetzungen vorliegen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Lonzetten, Sachets, Cachets, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Weich- und Hartgelatine kapseln, Zäpfchen, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen verpackten Pulvern.

[0075] Einige Beispiele für geeignete Träger, Hilfsstoffe und Verdünnungsmittel sind unter anderem Lactose, Glucose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärkearten, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Traganth, Gelatine, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die Formulierungen können zusätzlich enthalten Gleitmittel, Netzmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsstoffe, Süßstoffe oder Geschmacksstoffe. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können so formuliert werden, dass sie eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten bereitstellen.

Dosierung

[0076] Die spezifisch verabreichte Dosis wird durch die einzelnen Umstände bestimmt, die jede Situation umgeben. Diese Umstände umfassen den Verabreichungsweg, die medizinische Vorgeschichte des Empfängers, den pathologischen Zustand oder das Symptom, das behandelt wird, die Schwere der zu behandelnden Zustände/Symptome und das Alter und Geschlecht des Empfängers. Zusätzlich ist es verständlich, dass die verabreichte therapeutische Dosis durch einen Arzt in Anbetracht der relevanten Umstände bestimmt wird.

[0077] Im allgemeinen beträgt eine minimale Tagesdosis einer Verbindung der Formel I etwa 1, 5, 10, 15 oder 20 mg. Typischerweise beträgt eine wirksame Maximaldosis etwa 500, 100, 60, 50 oder 40 mg. Die geeignete Dosis kann gemäß der Standardpraxis in der Medizin durch "Dosistitration" am Patienten bestimmt werden, die die anfängliche Verabreichung einer geringen Dosis der Verbindung und dann die graduelle Erhöhung der Dosis umfasst, bis der gewünschte therapeutische Effekt beobachtet wird.

Verabreichungsweg

[0078] Die Verbindungen können auf eine Vielzahl an Wegen verabreicht werden, einschließlich auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, topischem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg.

Kombinationstherapie

[0079] Die Verbindungen der Formel I können in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet werden, die bei der Behandlung der Erkrankungen oder Zustände verwendet werden, für die die Verbindungen der Formel I brauchbar sind. Solche anderen Arzneimittel können über einen Weg und in einer Menge, die hierfür herkömmlich verwendet werden, gleichzeitig oder sequenziell mit einer Verbindung der Formel I verabreicht werden. Wenn eine Verbindung der Formel I gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln verwendet wird, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt, die diese anderen Arzneimittel zusammen mit der Verbindung der Formel I enthält. Demnach umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die, welche auch einen oder mehrere andere Wirkstoffe zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten. Beispiele für solche anderen Wirkstoffe, die mit einer Verbindung der Formel I entweder getrennt oder in denselben pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden, umfassen unter anderem:

- (a) Insulinsensitizer einschließlich (i) PPAR γ Agonisten, wie die Glitazone (beispielsweise Troglitazon, Pioglitazon, Englitazon, MCC-555, BRL49653 und dergleichen) und Verbindungen, die in WO 97 27 857 A, WO 97 28 115 A, WO 97 28 137 A und WO 97 27 847 A beschrieben sind, (ii) Biguanide, wie Metformin und Phenformin,
- (b) Insulin oder Insulinmimetika,
- (c) Sulfonylharnstoffe, wie Tolbutamid und Glipizid,
- (d) α -Glucosidaseinhibitoren (wie Acarbose),
- (e) Cholesterinsenker, wie (i) HMG-CoA Reduktaseinhibitoren (Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und andere Statine), (ii) Sequestriermittel (Cholestyramin, Colestipol und Dialkylaminoalkylderivate eines quervernetzten Dextrans), (iii) Nicotinoylalkohol, Nicotinsäure oder ein Salz hiervon, (iv) Agonisten für den Proliferator-Aktivator-Rezeptor α , wie Fenofibrinsäurederivate (Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Benzafibrat), (v) Inhibitoren der Cholesterinabsorption, wie β -Sitosterol und Acyl-CoA : Cholesterinacyltransferaseinhibitoren, wie Melinamid, (vi) Probucol, (vii) Vitamin E und (viii) Thyromimetika,
- (f) PPAR δ Agonisten, wie die, welche in WO 97 28 149 A beschrieben sind,
- (g) Antiobesitätsverbindungen, wie Fenfluramin, Dexfenfluramin, Phentermin, Sibutramin, Orlistat und β -3-adrenerge Rezeptoragonisten,
- (h) Ernährungsverhalten modifizierende Mittel, wie Neuropeptid Y Antagonisten (beispielsweise Neuropeptid Y5) wie dies in WO 97 19 682 A, WO 97 20 820 A, WO 97 20 821 A, WO 97 20 822 A und WO 97 20 823 A beschrieben ist,
- (i) PPAR α Agonisten, wie dies in WO 97 36 579 A beschrieben ist,
- (j) PPAR γ Antagonisten, wie dies in WO 97 10 813 A beschrieben ist,
- (k) Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren, wie Fluoxetin und Sertralin,
- (l) Wachstumshormonsekretionsmittel, wie MK-0677 und
- (m) Mittel, die zur Behandlung der männlichen und/oder weiblichen Sexualstörung brauchbar sind, wie Phosphodiester V Inhibitoren, einschließlich Sildenafil und ICI-351 und α -2 adrenerge Rezeptorantagonisten, einschließlich Phentolaminmesylat und Dopaminrezeptoragonisten, wie Apomorphin.

Biologische Tests

A. Bindungstest

[0080] Der radioaktive Bindungstest wird zur Identifizierung von kompetitiven Inhibitoren der 125 I-NDP- α -MSH Bindung an klonierte humane MCRs mittels Membranen aus stabil transfizierten, humanen, embryonalen 293-Nierenzellen (HEK 293) verwendet.

[0081] HEK 293 Zellen, die mit Melanocortinrezeptoren des Menschen oder der Ratte transfiziert sind, werden entweder als adhärenzte Monolagen oder als Suspensionskultur angezogen. Die Monoschichtzellen werden in Rollflaschenkulturen bei 37°C und 5 % CO $_2$ /Luftatmosphäre in einem 3:1 Gemisch aus Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium (DMEM) und Ham F12 angezogen, worin 25 mM L-Glucose, 100 Einheiten/ml Penicillin G 100 μ g/ml Streptomycin, 250 ng/ml Amphotericin B und 300 μ g/ml Gentamicin enthalten sind und das mit 5 % fetalem Rinderserum supplementiert ist. Die Monoschichtzellen werden an eine Suspensionskultur ange-

passt (Berg et al., Biotechniques, Band 14, Nr. 6, 1993) und werden entweder in Kreiskolben oder Schüttelkolben (37°C und 7,5 % CO₂/Luftüberschichtung) in einem modifizierten DME/F12 Medium angezogen, worin 0,1 mM CaCl₂, 2 % Pferdeserum und 100 µg/ml Natriumheparin enthalten sind, um eine Zell-Zell-Aggregation zu vermeiden. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet, mit PBS gewaschen und die Pellets werden bei -80°C gefroren bis zu den Membranpräparationen gelagert.

[0082] Die Zellpellets werden in 10 Volumina an Membranpräparationspuffer (das heißt 1 g Pellet in 10 ml Puffer) resuspendiert, der die folgende Zusammensetzung aufweist: 50 mM Tris pH 7,5 bei 4°C, 250 mM Saccharose, 1 mM MgCl₂, Complete® EDTA-freie Proteaseinhibitortablette (Boehringer Mannheim) und 24 µg/ml DNase I (Sigma, St. Louis, MO). Die Zellen werden mit einem motorgetriebenen Homogenisator mit 20 Schlägen homogenisiert und das Homogenat wird bei 38 000 × g bei 4°C für 40 Minuten zentrifugiert. Die Pellets werden in Membranpräparationspuffer bei einer Konzentration von 2,5–7,5 mg/ml resuspendiert und 1 ml Aliquots der Membranhomogenate werden schnell in flüssigem Stickstoff eingefroren und dann bei -80°C gelagert.

[0083] Die Lösungen einer Verbindung der Formel I (300 pmol/l bis 30 µmol/l) oder unmarkiertes NDP-α-MSH (1 pmol/l bis 100 nmol/l) werden zu 150 µl Membranbindungspuffer unter Bildung der Endkonzentrationen (in Klammern angegeben) gegeben. Der Membranbindungspuffer hat die folgende Zusammensetzung: 25 mM HEPES pH 7,5, 10 mM CaCl₂, 0,3 % BSA. 150 µl Membranbindungspuffer, worin 0,5–5,0 µg Membranprotein enthalten sind, werden gefolgt von 50 nmol/l an ¹²⁵I-NDP-α-MSH auf eine Endkonzentration von 100 pmol/l zugegeben. Zusätzlich werden 50 µl an SPA Kügelchen (5 mg/ml) zugegeben und das entstehende Gemisch wird kurz gerührt und für 10 Stunden bei RT inkubiert. Die Radioaktivität wird in einem Wallac Trilux Mikrotiterplattenscintillationszähler quantifiziert. Die in Kompetitionstests erhaltenen HK₅₀ Werte werden unter Verwendung der Cheng-Prusoff Gleichung $K_i = HK_{50}/(1 + D/K_d)$ in Affinitätskonstanten (K_i Werte) umgewandelt.

B. Funktionstest

[0084] Es werden funktionelle Zell-basierte Tests entwickelt, um Agonisten und Antagonisten zu unterscheiden.

[0085] Agonisttest: HEK 293 Zellen, die stabil einen humanen Melanocortinrezeptor exprimieren (siehe beispielsweise Yang et al., Mol. Endocrinol., 11(3): 274–280, 1997) werden mittels Trypsin/EDTA Lösung (0,25 %, Life Technologies, Rockville, MD) von den Gewebekulturflaschen abgelöst. Die Zellen werden durch Zentrifugation gesammelt und in DMEM (Life Technologies, Rockville, MD) resuspendiert, das mit 1 % L-Glutamin und 0,5 % fetalem Rinderserum supplementiert ist. Die Zellen werden gezählt und auf 4,5 × 10⁵ pro ml verdünnt.

[0086] Es wird eine Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Endkonzentration 3 × 10⁻⁵ bis 3 × 10⁻¹⁰ M) verdünnt und 0,05 Volumina der Lösung der Verbindung werden zu 0,95 Volumina der Zellsuspension gegeben, wobei die DMSO Endkonzentration 0,5 % beträgt. Nach der Inkubation bei 37°C/5 % CO₂ für 5 Stunden werden die Zellen durch die Zugabe von Luciferinlösung (50 mM Tris, 1 mM MgCl₂, 0,2 % Triton-X 100, 5 mM DTT, 500 µmol/l Coenzym A, 150 µmol/l ATP und 440 µmol/l Luciferin) lysiert, um die Aktivität des Reportergens Luciferase zu quantifizieren, die eine indirekte Messung der intrazellulären cAMP Produktion ist.

[0087] Die Luciferaseaktivität wird aus dem Zelllysate mittels eines Wallac Victor 2 Luminometers gemessen. Die Menge an Lichtproduktion, die von einer Verbindung der Formel I stammt, wird mit der Menge an Licht verglichen, die in Reaktion auf NDP-α-MSH gebildet wird, welcher als 100 % Agonist definiert wird, um eine relative Effizienz einer Verbindung zur erhalten. Die EK₅₀ wird als die Verbindungskonzentration definiert, die zu einer halbmaximalen Stimulation führt, wenn sie mit dem eigenen Maximalniveau der Stimulierung verglichen wird.

[0088] Antagonisttest: Die Antagonistaktivität wird als die Fähigkeit einer Verbindung definiert, die Lumenproduktion in Reaktion auf NDP-α-MSH zu blockieren. Die Konzentrations-Reaktionskurven werden für NDP-α-MSH in Abwesenheit und Gegenwart einer fixierten Konzentration einer Lösung einer Verbindung der Formel I erzeugt (10 × K_i aus den Bindungstests). Suspensionen von MCR-exprimierenden Zellen werden hergestellt und mit NDP-α-MSH und Verbindungslösungen für 5 Stunden inkubiert, wie dies oben beschrieben ist. Der Test wird durch die Zugabe von Luciferinreagenz und Lichtbildung quantifiziert. Die Antagonistenstärke wird aus der Rechtsverschiebung des EK₅₀ Werts in Abwesenheit einer Verbindung der Formel I mittels der folgenden Gleichung bestimmt: $K_b = \text{Konzentration des Antagonisten}/[EK_{50}'/EK_{50} - 1]$.

cAMP Akkumulationstest mit ganzen Zellen

Verbindungspräparation

[0089] Im Agonisttest werden die Verbindungen als 10 mM und NDP- α -MSH (Kontrolle) als 33,3 μ M Stammlösungen in 100 % DMSO hergestellt. Diese werden seriell in 100 % DMSO verdünnt. Die Verbindungsplatte wird weiter 1:200 in Verbindungsverdünnungspuffer verdünnt (HBSS-092, 1 mM Ascorbinsäure, 1 mM IBMX, 0,6 % DMSO, 0,1 % BSA). Die Endkonzentration reicht von 10 μ M bis 100 pM für die Verbindung und 33,33 nM bis 0,3 pM für die Kontrolle in 0,5 % DMSO. Es erfolgt ein Transfer von 20 μ l aus dieser Platte in 4 PET Platten mit 96 Vertiefungen (alle Tests werden zweifach für jeden Rezeptor ausgeführt).

Zellkultur und Zellstimulierung

[0090] HEK 293 Zellen, die stabil mit dem MC3R und MC4R transfiziert sind, werden in DMEM angezogen, das 10 % FBS und 1 % Antibiotikum/Antimykotikumlösung enthält. Am Tag des Tests werden die Zellen mit Enzym-freier Dissoziationslösung abgelöst und in Zellpuffer (HBSS-092, 0,1 % BSA, 10 mM HEPES) mit 1×10^6 Zellen/ml resuspendiert. Es werden 40 μ l Zellen/Vertiefung zu den PET Platten mit 96 Vertiefungen gegeben, worin 20 μ l verdünnte Verbindung und Kontrolle enthalten sind. Man inkubiert bei 37°C in einem Wasserbad für 20 Minuten. Man stoppt den Test durch die Zugabe von 50 μ l Stoppuffer (50 mM Na-Acetat, 0,25 % Triton X-100).

Bindungstests mit radioaktiven Liganden

[0091] Es werden Bindungstests mit radioaktiven Liganden in SPA Puffer (50 mM Natriumacetat, 0,1 BSA) ausgeführt. Die Kügelchen, der Antikörper und der radioaktive Ligand werden in SPA Puffer unter Bereitstellung von ausreichend Volumen für jede Platte mit 96 Vertiefungen verdünnt. Zu jeder gestoppten Testvertiefung werden 100 μ l eines Cocktails gegeben, der 33,33 μ l Kügelchen, 33,33 μ l Antikörper und 33,33 μ l 125 I-cAMP enthält. Dies führt zu einer Endkonzentration von 6,3 mg/ml Kügelchen, 0,65 Anti-Ziege-Antikörper und 61 pM an 125 I-cAMP (enthält 25000–30000 cpm) in einem schließlichen Testvolumen von 210 μ l. Die Platten werden in einem Wallac MicroBeta Zählgerät nach einer Inkubation von 12 Stunden ausgezählt.

[0092] Die Daten werden in pmol cAMP mittels einer Standardkurve umgewandelt, die unter denselben Bedingungen gemessen wurde. Die Daten werden mittels einer Activity Base Software analysiert, um Agoniststärken (EK50) und Daten einer prozentualen relativen Wirksamkeit gegenüber NDP- α -MSH zu generieren.

C. In vivo Nahrungsaufnahmemodelle

1) Tägliche Nahrungsaufnahme

[0093] Männlichen Long-Evans Ratten injiziert man intracerebroventrikulär (ICV) eine Testverbindung in 5 μ l einer 50 % Propylenglycol/künstlichen Cerebrospinalflüssigkeit eine Stunde nach dem Einsetzen des Dunkelzyklus (12 Stunden). Die Nahrungsaufnahme wird durch die Subtraktion des Nahrungsgewichts bestimmt, das nach 24 Stunden vom Nahrungsgewicht direkt vor der ICV Injektion verbleibt.

2) Akutkalorimetrie

[0094] Männlichen Long-Evans-Ratten verabreicht man eine Testverbindung durch subkutane Injektion, intramuskuläre Injektion, intravenöse Injektion, intraperitoneale Injektion, ICV Injektion oder durch orale Verabreichung zwischen 0 und 5 Stunden nach dem Einsetzen des Dunkelzyklus. Die Ratten werden in eine Kalorimetriekammer gegeben und das Volumen des verbrauchten Sauerstoffs oder des ausgeatmeten Kohlendioxids wird für jede Stunde für 24 Stunden gemessen. Die Nahrungsaufnahme wird für die 24 Stundenperiode wie in C1) beschrieben gemessen. Die lokomotorische Aktivität wird gemessen, wenn die Ratte eine Reihe an Infrarotlaserstrahlen unterbricht, wenn sie im Kalorimeter ist. Diese Messungen erlauben die Berechnung des Energieverbrauchs, des Respirationsquotienten und der Energiebilanz.

3) Nahrungsaufnahme in diätinduzierten übergewichtigen Ratten

[0095] Männlichen C57/B16J Mäusen, die auf einer Hochfettdiät (60 % Kalorien aus Fett) für 6,5 Monate seit der 4. Lebenswoche gehalten wurden, wird intraperitoneal eine Verbindung der Formel I verabreicht. Die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht werden über einen Zeitraum von 8 Tagen gemessen. Die biochemi-

schen Parameter bezüglich Obesität, einschließlich Leptin, Insulin, Triglycerid, Fettsäure, Cholesterin und Serumglucosespiegel werden bestimmt.

D. Ratten Ex Copula Test

[0096] Sexuell reife, männliche Caesarian Derived Sprague Dawley (CD) Ratten (über 60 Tage alt) werden verwendet, wobei das suspensorische Ligament operativ entfernt wurde, um eine Zurückziehung des Penis in die Penisvorhaut während der ex copula Evaluierungen zu verhindern. Die Tiere erhalten freien Zugang zu Nahrung und Wasser und werden unter einem normalen Licht/Dunkel-Zyklus gehalten. Die Studien werden während dem Lichtzyklus ausgeführt.

1) Konditionierung auf eine Rückenlagenzwangshaltung für Ex Copula Reflextests

[0097] Die Konditionierung dauert etwa 4 Tage. Am Tag 1 werden die Tiere in einen abgedunkelten Behälter gegeben und dort für 15 bis 30 Minuten gehalten. Am Tag 2 werden die Tiere in eine Rückenlagenposition im Behälter für 15 bis 30 Minuten gezwungen. Am Tag 3 werden die Tiere in die Rückenlagenposition gezwungen, wobei die Penisvorhaut für 15 bis 30 Minuten zurückgezogen wird. Am Tag 4 werden die Tiere in die Rückenlagenposition gezwungen, wobei die Penisvorhaut zurückgezogen wird, bis Penisreaktionen beobachtet werden. Einige Tiere erfordern zusätzliche Konditionierungstage, bevor sie vollkommen an die Verfahren akklimatisiert sind, wobei Tiere, die nicht ansprechen, aus der weiteren Evaluierung ausgeschlossen werden. Nach jeder Behandlung oder Evaluierung erhalten die Tiere eine Behandlung, um eine positive Verstärkung sicherzustellen.

2) Ex Copula Reflextest

[0098] Die Ratten werden sanft in eine Rückenlagenposition gezwungen, wobei der anteriore Torso in einen Zylinder mit einer passenden Größe gegeben wird, um eine normale Kopf- und Pfotenbeischlafposition zu erlauben. Für eine 400–500 g Ratte beträgt der Durchmesser des Zylinders etwa 8 cm. Der untere Torso und die hinteren Gliedmaßen werden mit einem nicht-adhäsiven Material (Vetrap) festgehalten. Ein zusätzliches Stück Vetrap mit einem Loch darin, durch das die Peniseichel geführt wird, wird über dem Tier festgemacht, um die Penisvorhaut in einer zurückgezogenen Position zu halten. Die Penisreaktionen werden beobachtet, die typischerweise ex Copula Genitalreflextests genannt werden. Typischerweise wird eine Reihe an Peniserektionen beobachtet, die spontan innerhalb weniger Minuten nach der Vorhautzurückziehung auftreten. Die Typen der normalen reflexogenen Erektionsreaktionen umfassen Elongation, Verdickung, Tassenbildung und Verdrehung. Eine Elongation wird als Ausdehnung des Peniskörpers definiert. Eine Verdickung ist eine Dilatation der Peniseichel. Eine Tasse wird als intensive Erektion definiert, bei der das distale Ende der Peniseichel für einen Moment aufklappt, um eine Tasse zu bilden. Eine Verdrehung ist eine Dorsiflexion des Peniskörpers.

[0099] Es werden Grundlinien und/oder Trägerevaluierungen ausgeführt, um zu bestimmen, wie und ob ein Tier reagieren wird. Einige Tiere haben eine lange Zeit bis zur ersten Reaktion, während andere insgesamt nicht ansprechen. Während dieser Grundlinienevaluierung werden die Latenz bis zur ersten Reaktionszeit, die Anzahl und der Typ der Reaktionen aufgezeichnet. Der Testzeitrahmen beträgt 15 Minuten nach der ersten Reaktion.

[0100] Nach einem Minimum von 1 Tag zwischen den Evaluierungen wird denselben Tieren eine Verbindung der Formel I mit 20 mg/kg verabreicht und sie werden auf Penisreflexe untersucht. Alle Evaluierungen werden mit Video aufgezeichnet und später ausgewertet. Die Daten werden gesammelt und mittels eines paarweisen gebündelten 2 t-Tests werden vergleichende Grundlinien und/oder Trägerevaluierungen mit Arzneimittelbewertungen für einzelne Tiere analysiert. Es werden Gruppen mit minimal 4 Tieren verwendet, um die Variabilität zu verringern.

[0101] Positive Referenzkontrollen werden in jede Studie eingebaut, um die Validität sicherzustellen. Die Tiere können in Abhängigkeit der Art der auszuführenden Studie durch mehrere Verabreichungswege die Dosis erhalten. Die Verabreichungswege umfassen intravenös (i.v.), intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) und intracerebral-ventrikulär (i.c.v.).

E. Modelle der weiblichen Sexualstörung

[0102] Nagertests, die für die sexuelle Empfänglichkeit der Weibchen relevant sind, umfassen das Verhaltensmodell der Lordose und direkte Beobachtungen der Kopulationsaktivität. Es existiert auch ein urethrogen-

nitales Reflexmodell in betäubten Ratten mit Spinaltranssektion zur Messung des Orgasmus sowohl bei männlichen als auch weiblichen Ratten. Diese und andere etablierte Tiermodelle für die weibliche Sexualstörung sind in McKenna et al., *Am. J. Physiol.*, (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30): R 1276-R1285, 1991, McKenna et al., *Pharm. Bioch. Behav.*, 40: 151–156, 1991 und Takahashi et al., *Brain Res.* 359: 194–207, 1985, beschrieben.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0103] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch sequentielle oder konvergente Synthesewege ausgeführt werden. Der Fachmann erkennt, dass im allgemeinen die 3 Domänen einer Verbindung der Formel I über Amidbindungen verbunden sind. Die B und C Domänen werden wahlweise über eine reduzierte oder teilweise reduzierte Amidbindung verbunden (beispielsweise über reduktive Aminierung). Der Fachmann kann daher leicht mehrere Routen und Verfahren zur Verbindung der drei Domänen mittels Standardpeptidkupplungsreaktionsbedingungen entwerfen.

[0104] Der Ausdruck "Standardpeptidkupplungsreaktionsbedingungen" meint die Kupplung einer Carbonsäure mit einem Amin mittels eines Säureaktivierungsmittels, wie EDC, Dicyclohexylcarbodiimid und Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat in einem inerten Lösemittel, wie DCM, in Gegenwart eines Katalysators, wie HOBt. Die Verwendung von Schutzgruppen für Amin- und Carbonsäuren zur Erleichterung der gewünschten Reaktion und zur Minimierung der unerwünschten Reaktionen ist gut dokumentiert. Die Bedingungen, die zur Entfernung von Schutzgruppen erforderlich sind, die vorkommen können, kann man in Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991 finden.

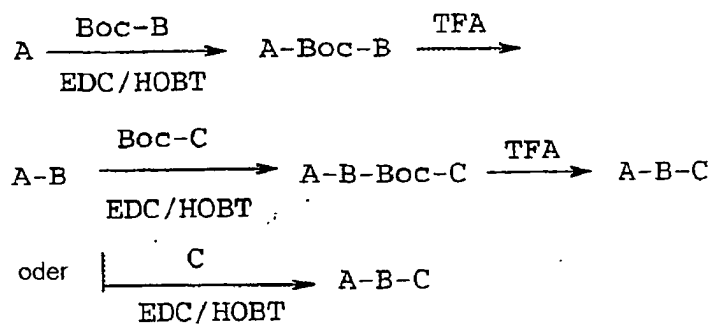
[0105] Cbz, Boc und Fmoc Schutzgruppen werden ausgiebig bei der Synthese verwendet und ihre Entfernungsbedingungen sind dem Fachmann gut bekannt. Beispielsweise kann die Entfernung der Cbz Gruppen durch eine katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetalls oder dessen Oxids, wie Palladium auf Aktivkohle in einem inerten Lösemittel, wie Ethanol, erreicht werden. In Fällen, bei denen die katalytische Hydrierung durch das Vorkommen einer anderen potentiell reaktiven Funktionalität kontraindiziert ist, kann die Entfernung von Cbz auch durch die Behandlung mit einer Lösung aus Bromwasserstoff in Essigsäure oder durch die Behandlung mit einem Gemisch aus TFA und Dimethylsulfid erreicht werden. Die Entfernung der Boc Schutzgruppen wird in einem Lösemittel, wie Methylenchlorid, Methanol oder Ethylacetat mit einer starken Säure, wie TFA oder HCl oder Chlorwasserstoffgas ausgeführt.

[0106] Die Verbindungen der Formel I können, wenn sie als Diastereomerenmischungen vorkommen, in die Diastereomerenpaare der Enantiomeren durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösemittel, wie Methanol, Ethylacetat oder einem Gemisch hiervon getrennt werden. Das so erhaltene Enantiomerenpaar kann in einzelne Stereoisomere durch herkömmliche Mittel mittels einer optisch aktiven Säure als Auftrennungsmittel getrennt werden. Alternativ dazu kann jedes Enantiomer einer Verbindung der Formel I durch eine stereospezifische Synthese mittels optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien mit bekannter Konfiguration erhalten werden.

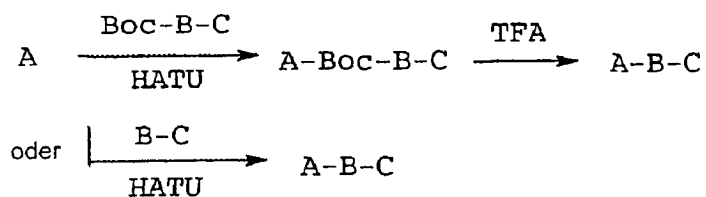
[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß dem Verfahren der folgenden Schemata und Beispiele hergestellt werden, die weitere Details zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutern. Die in den Beispielen dargestellten Verbindungen sollen aber nicht so gesehen werden, dass sie die einzige Gruppe sind, die als vorliegende Erfindung betrachtet wird.

Reaktionsschema 1: Kupplungsverfahren

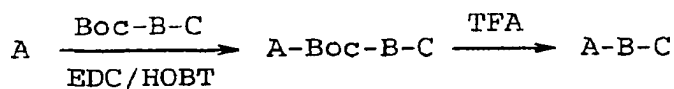
Verfahren 1



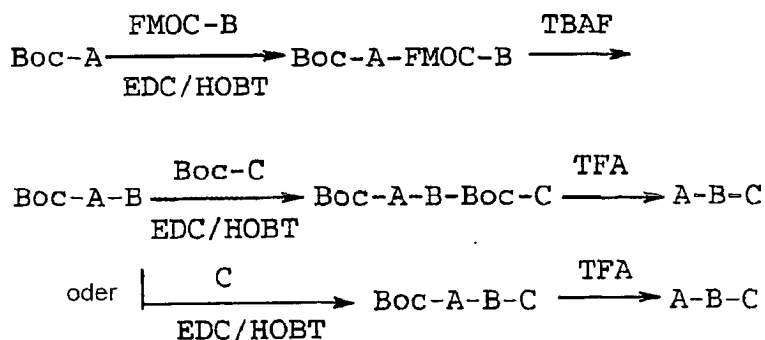
Verfahren 2



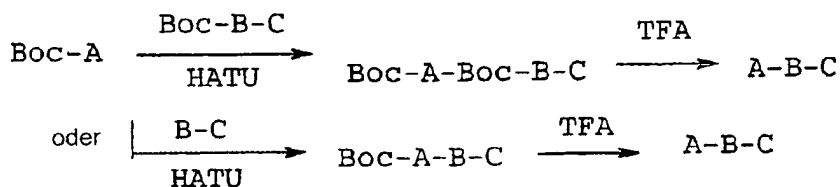
Verfahren 3



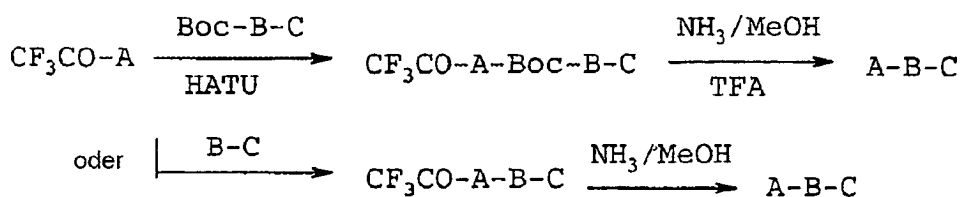
Verfahren 4



Verfahren 5



Verfahren 6



[0108] Im Kupplungsverfahren 1 wird eine geeignete A Domäne (beispielsweise Piperazin) an die B Domäne (beispielsweise D-Boc-p-Cl-Phe-OH) in Gegenwart von EDC/HOBt gekuppelt, wonach eine Boc-Schutzgruppenabspaltung in Gegenwart von TFA erfolgt. Die gekuppelte AB Verbindung wird dann an eine geeignete C Domäne gekuppelt, wonach eine Boc-Schutzgruppenabspaltung und Salzbildung erfolgt. Alternativ dazu kann die schließliche Verbindung ohne Schutzgruppenabspaltungsschritt erhalten werden, wenn die C Domäne nicht mit der Boc Gruppe geschützt ist.

[0109] Im Kupplungsverfahren 2 wird eine geeignete A Domäne (beispielsweise Piperazin) an eine geeignete BC Domäne in Gegenwart von HATU gekuppelt, wonach eine Schutzgruppenabspaltung der Boc Gruppe in Gegenwart von TFA und eine Salzbildung erfolgt. Alternativ dazu kann die schließliche Verbindung ohne Schutzgruppenabspaltungsschritt erhalten werden, wenn die BC Domäne nicht mit der Boc Gruppe geschützt ist.

[0110] Im Kupplungsverfahren 3 wird eine geeignete A Domäne an eine geeignete BC Domäne in Gegenwart von EDC/HOBt gekuppelt, wonach eine Abspaltung der Boc Gruppe in Gegenwart von TFA und eine Salzbildung erfolgt.

[0111] Im Kupplungsverfahren 4 wird eine geeignete AB Domäne an eine geeignete C Domäne in Gegenwart von EDC/HOBT gekuppelt, wonach eine Abspaltung der Boc Gruppe in Gegenwart von TFA und eine Salzbildung erfolgt. Alternativ dazu kann die schließliche Verbindung ohne Schutzgruppenabspaltungsschritt erhalten werden, wenn die C Domäne nicht mit der Boc Gruppe geschützt ist.

[0112] Im Kupplungsverfahren 5 wird eine geeignete A Domäne an eine geeignete BC Domäne (geschützte oder ungeschützte BC Domäne) in Gegenwart von HATU gekuppelt, wonach eine Abspaltung der Boc Gruppe in Gegenwart von TFA und eine Salzbildung erfolgt.

[0113] Im Kupplungsverfahren 6 wird eine geeignete A Domäne an eine geeignete BC Domäne (geschützte oder ungeschützte BC Domäne) in Gegenwart von HATU gekuppelt, wonach eine Abspaltung der CF_3CO Gruppe in Gegenwart von NH_3/MeON und eine Salzbildung erfolgt. Das Kupplungsverfahren 6 ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen Piperidinderivate bevorzugt.

[0114] Alternativ dazu kann EDC/HOAT, EDC/HOBT oder DCC/HOBT verwendet werden, wenn die A Domäne mit der B Domäne gekuppelt wird.

[0115] Im allgemeinen kann das Ausgangsmaterial des Boc-geschützten Piperazins (A Domäne) in Gegenwart von $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, HCl/EtOAc , HCl/Dioxan oder HCl in $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ mit oder ohne Kationenfänger, wie Dimethylsulfid (DMS) von der Schutzgruppe befreit werden, bevor es dem Kupplungsverfahren unterzogen wird. Es kann vor dem Kupplungsverfahren in die freie Base umgewandelt werden oder in manchen Fällen als Salz verwendet werden.

[0116] Ein geeignetes Lösemittel, wie CH_2Cl_2 , DMF, THF oder ein Gemisch der obigen Lösemittel kann für das Kupplungsverfahren verwendet werden. Geeignete Basen umfassen Triethylamin (TEA), Diisopropylethylamin (DIPEA), N-Methylmorpholin, Collidin oder 2,6-Lutidin. Es ist keine Base erforderlich, wenn EDC/HOBT verwendet wird.

[0117] Nachdem die Umsetzung vollständig ist, kann im allgemeinen das Reaktionsgemisch mit einem geeigneten organischen Lösemittel, wie EtOAc, CH_2Cl_2 oder Et_2O verdünnt werden, das dann mit geeigneten wässrigen Lösungen gewaschen wird, wie Wasser, HCl , NaHSO_4 , Bicarbonat, NaH_2PO_4 , Phosphatpuffer (pH 7), Kochsalzlösung oder jede Kombination hiervon. Das Reaktionsgemisch kann konzentriert werden und dann zwischen einem geeigneten organischen Lösemittel und einer wässrigen Lösung aufgeteilt werden. Das Reaktionsgemisch kann dann konzentriert werden und ohne wässriger Aufarbeitung einer Chromatographie unterzogen werden.

[0118] Die Schutzgruppe, wie Boc oder Cbz, Fmoc, CF_3CO und $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ kann in Gegenwart von $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, HCl/EtOAc , HCl/Dioxan , HCl in $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, NH_3/MeOH , TBAF oder $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ mit oder ohne einem Kationenfänger, wie Thioanisol, Ethanthiol und Dimethylsulfid (DMS) abgespalten werden. Die von den Schutzgruppen befreiten Amine können als entstehendes Salz verwendet werden oder werden durch Lösen in CH_2Cl_2 und Waschen mit wässrigem Bicarbonat oder wässrigem NaOH in die freie Base umgewandelt. Die von den Schutzgruppen befreiten Amine können auch durch SCX Ionenaustauschchromatographie in die freie Base umgewandelt werden.

[0119] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können als Salze, wie als TFA-, Hydrochlorid- oder Succinatsalze unter Verwendung von bekannten Standardverfahren hergestellt werden.

[0120] In den folgenden Schemata, Präparationen und Beispielen haben verschiedene Reagenziensymbole und Abkürzungen die folgenden Bedeutungen:

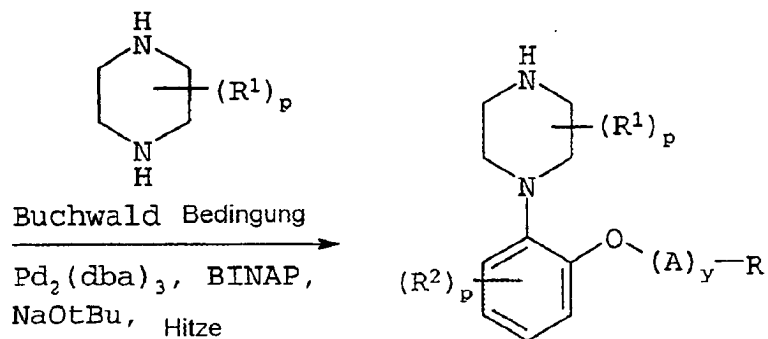
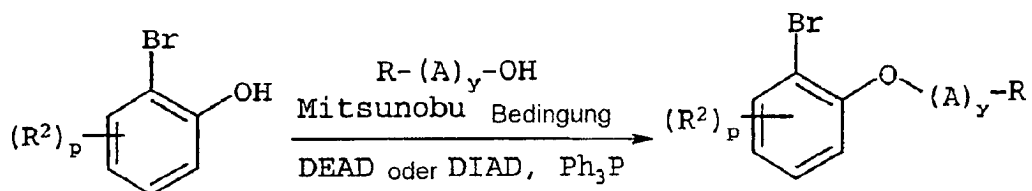
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	t-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Äqu.	Äquivalente
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid × HCl
ESI-MS	Elektronensprayionenmassenspektroskopie
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	9-Fluorenylmethylcarbamate
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	Hochauflösungsmassenspektroskopie
h	Stunde
LRMS	gering auflösende Massenspektrometrie
Me	Methyl
Ms	Methansulfonyl
NMM	4-Methylmorpholin
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium-(0)
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
Pr	Propyl
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoroessigsäure
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
TLC	Dünnschichtchromatographie

Reaktionsschema zur Herstellung der "A Domäne"

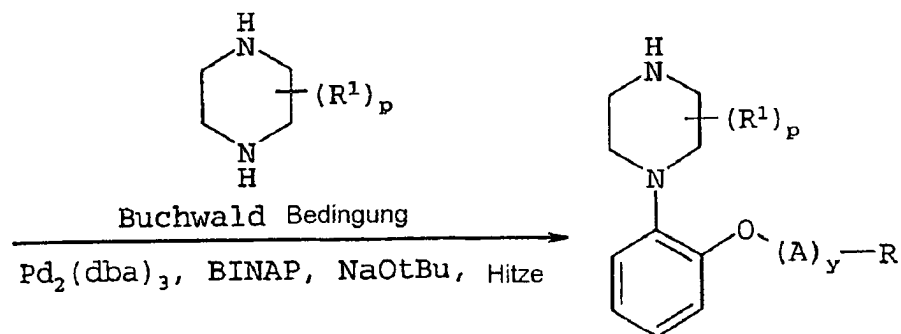
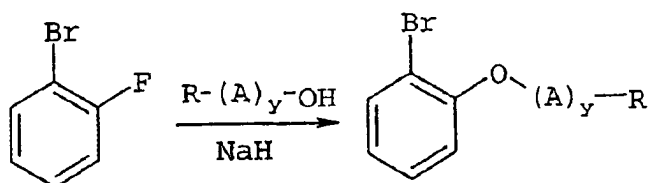
[0121] Die A Domänen der vorliegenden Erfindung können im allgemeinen aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien über bekannte chemische Transformationen hergestellt werden. Die Herstellung der A Domäne der erfindungsgemäßen Verbindung ist im folgenden Reaktionsschema 2 erläutert.

Reaktionsschema 2: "A Domänen"

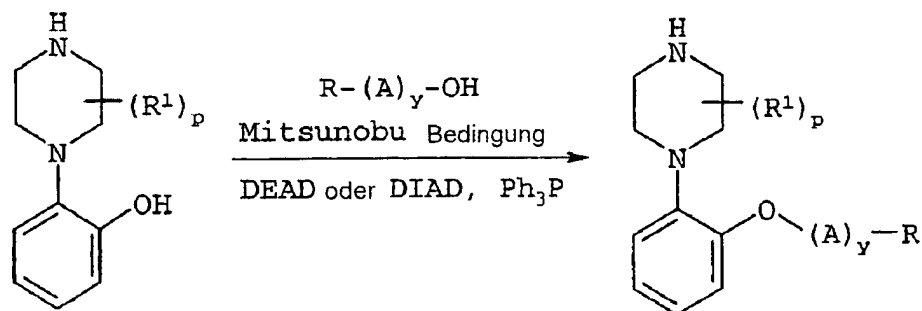
1. Mitsunobu, gefolgt von Buchwald



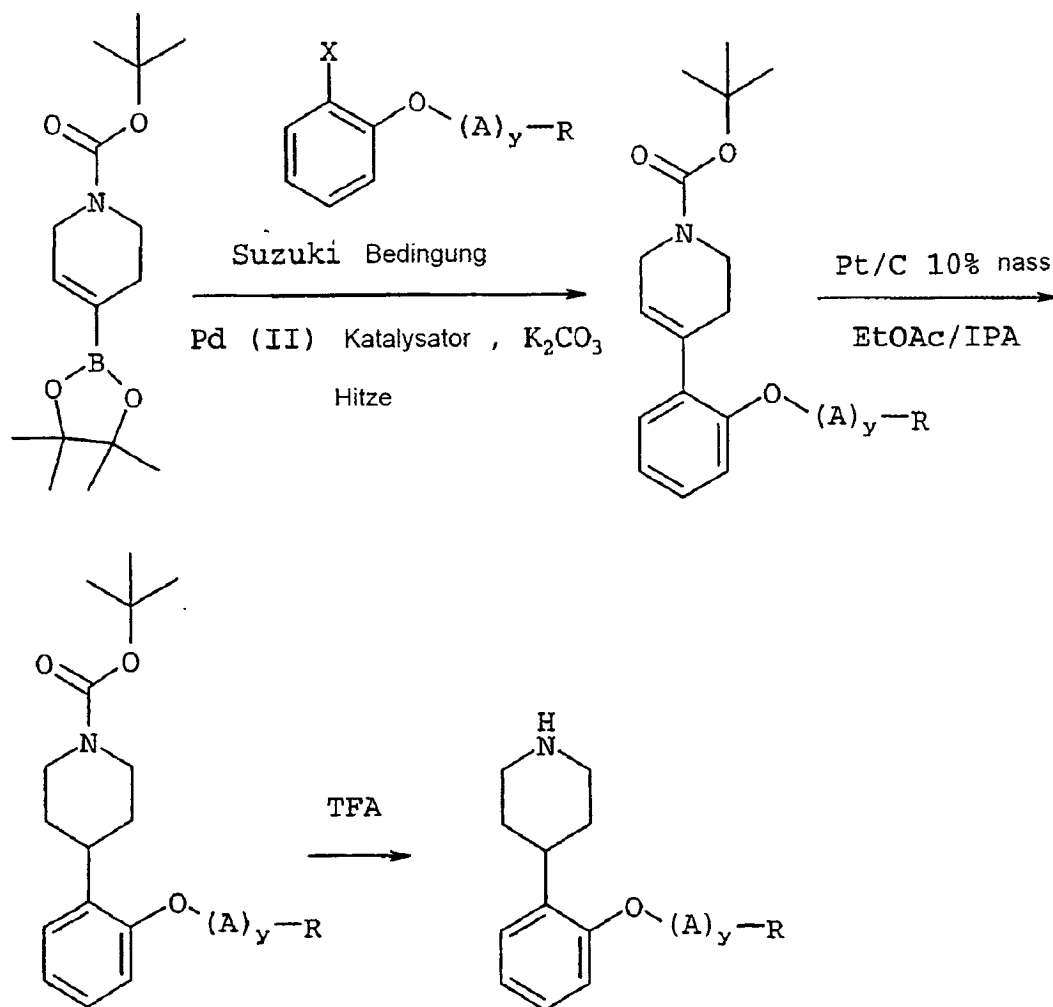
2. SNAr, gefolgt von Buchwald



3. Mitsunobu



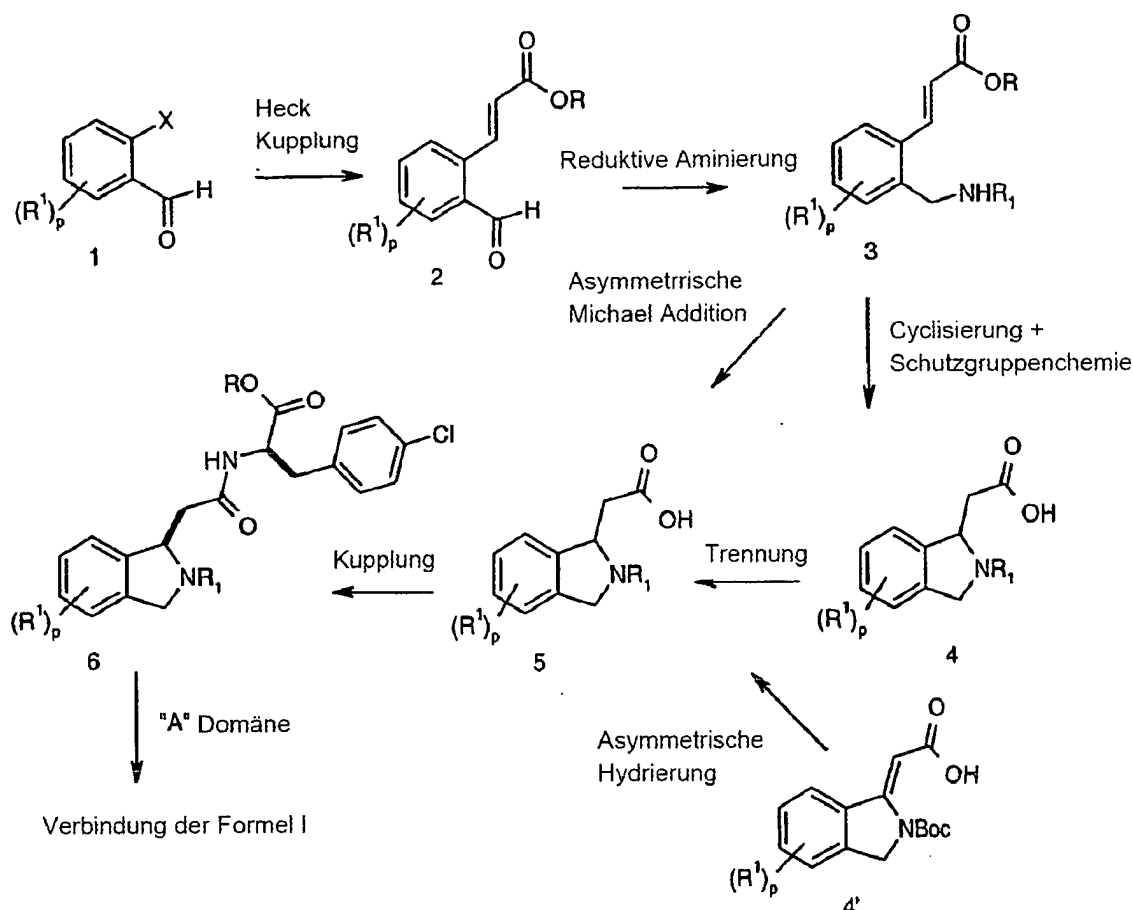
4. Suzuki, gefolgt von Hydrierung



X steht für Halogen oder OTf (Trifluormethansulfonat)

[0122] Die vorliegende Erfindung liefert auch ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Zwischenprodukte und/oder Verbindungen der Erfindung, wie dies in den Reaktionsschemata 3 bis 5 gezeigt ist.

Reaktionsschema 3



[0123] Wie in Reaktionsschema 3 gezeigt wird eine konvergente Synthese eines Schlüsselzwischenprodukts Isoindolins (5) über eine Heck-Kupplung, gefolgt von einer reduktiven Aminierung, einer Ringcyclisierung und einer Auftrennung entwickelt. Ebenfalls werden alternative asymmetrische Ansätze einschließlich asymmetrischer Michael-Addition und asymmetrischer Hydrierung entwickelt, um die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Zwischenprodukte hiervon herzustellen.

[0124] Wie dies in Reaktionsschema 3 gezeigt ist, können die Isoindolinverbindungen der vorliegenden Erfindung aus 2-Halogenbenzaldehyd 1 oder einem substituierten Analogon hiervon hergestellt werden. Das bevorzugte Ausgangsmaterial ist 2-Brombenzaldehyd oder ein substituiertes Analogon hiervon. Eine durch Pd vermittelte Heck-Kupplung von 2-Brombenzaldehyden 1 mit beispielsweise Methylacrylat liefert α,β -ungesättigte Methylester 2, die einer reduktiven Aminierung unter Bildung von Aminen 3 unterzogen werden (oder Carbamaten, worin R_1 beispielsweise für Boc steht). Es sind verschiedene Heck-Kupplungsreagenzien und Bedingungen zur Bewirkung der Kupplungsreaktion geeignet. Geeignete Katalysatoren und Liganden umfassen $Pd(OAc)_2/PPh_3$, $Pd(OAc)PPh_3/BU_4NBr$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI$, $Pd(OAc)_2/P(O-Tol)_3$. Geeignete Lösemittel oder Lösemittelsysteme für die Heck-Kupplungsreaktion umfassen DMF, Toluol und Ethylacetat. Die bevorzugtere Base ist Triethylamin.

[0125] Eine reduktive Aminierung der Aldehydfunktionalität der Verbindung 2 zu Aminen wird in guten Ausbeuten durch die Umsetzung mit Benzylamin oder α -Methylbenzylamin unter sauren Bedingungen erreicht, wonach eine in situ Reduktion der entstehenden Imine mit $NaCNBH_3$ bei etwa pH 5 erfolgt. Andere Reduktionsmittel einschließlich $Na(OAc)_3BH$ und $NaBH_4/H$ können auch zur Bewirkung der Reduktion der entstehenden Imine verwendet werden. Interessanterweise cyclisieren die entstehenden Amine unmittelbar zu den Isoindolinverbindungen unter denselben Säurebedingungen wie für die Reduktion. Die direkte Herstellung der Verbindung 4 kann auch durch die Verwendung von $BocNH_2$ anstelle von Benzylamin im reduktiven Aminierungsschritt bewirkt werden. Das Screening der verschiedenen Reduktionsmittel zeigt, dass die Kombination von Et_3SiH und TFA in CH_3CN das bevorzugte Verfahren zur Bewirkung der reduktiven Aminierung mittels $BocNH_2$ darstellt.

[0126] Die N-Boc-Isoindolincarbonsäure 5 kann auch aus der Verbindung 3 als Carbamat durch eine intramo-

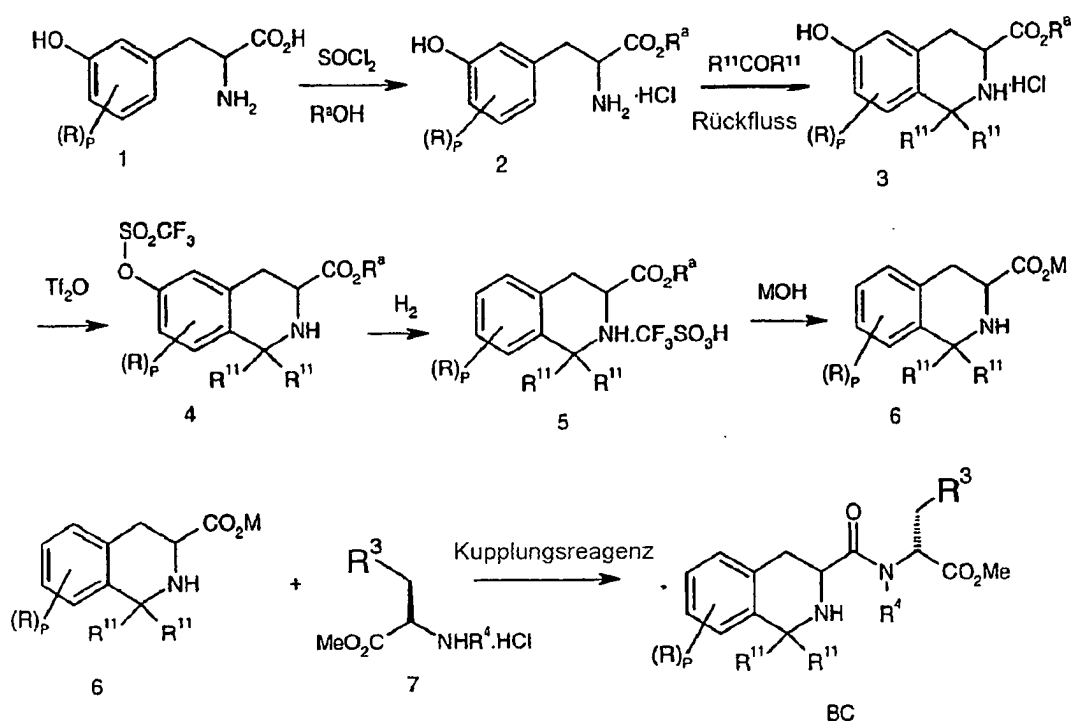
lekulare Michael-Addition und Esterhydrolyse hergestellt werden. Die Auftrennung der Isoindolincarbonsäuren 4 durch Kristallisation ergibt eine enantiomerenreine Verbindung 5.

[0127] Es wurden auch 2 alternative asymmetrische Ansätze zur Synthese der Isoindolincarbonsäure 5 entwickelt, das heißt asymmetrische Michael-Additionen und asymmetrische Hydrierung. Im asymmetrischen Michael-Additionsansatz wird das alpha-Methylbenzylamin als chirales Auxiliar verwendet, um die Enantioselektivität zu induzieren. Im asymmetrischen Hydrierungsansatz kann die Verbindung 4' stereoselektiv in die Verbindung 5 in Gegenwart von chiralen Liganden umgewandelt werden.

[0128] Schließlich wird die Kupplung der Isoindoline 5 mit dem Teil der "B Domäne", das heißt D-CI-Phe, unter Bildung der Verbindung 6 ("BC" Teil) durch Standardaminosäurekupplungsreaktionen erreicht, wie beispielsweise durch die Verwendung von EDC oder EDCI oder anderer geeigneter Aktivierungsmittel in Gegenwart von Dimethylaminopyridin (DMAP). Das Produkt (6) wird dann mit einem Teil der "A Domäne" unter Bildung der MC4R Zielagonistverbindung der Formel I durch die dem Fachmann bekannten Kupplungsreaktionen gekuppelt.

[0129] Vorzugsweise wird das Isoindol oder ein anderer Teil der "C Domäne" an das Stück der gekuppelten "AB Domäne" unter Bildung der Verbindung der Formel I gekuppelt.

Reaktionsschema 4:



$\text{M} = \text{Li}^+, \text{K}^+, \text{Na}^+$

[0130] Wie in Reaktionsschema 4 gezeigt, können m-Tyrosinester oder Analoga, einschließlich substituierter Analoga hiervon, durch die Bildung des Säurehalogenids gefolgt von der nukleophilen Verdrängung des Halogenids durch die Alkoxygruppe eines Alkohols verestert werden, das heißt Methanol oder Ethanol. Wenn Thionylchlorid oder eine andere Halogenidquelle verwendet wird, kann das Produkt als Säureadditionssalz (2) verwendet werden. Der entstehende Ester (2) wird einer Pictet-Spengler-Reaktion durch Erhitzen mit einem geeigneten Keton oder Aldehyd unter Rückflussbedingungen unterzogen. Beispielsweise kann ein unsubstituiertes Isochinolinrückgrad (3) zuerst durch die Verwendung von Formaldehyd in der Pictet-Spengler-Reaktion gebildet werden. Andererseits kann ein Gem-Dimethyl-substituiertes Isochinolin, worin R^{11} für Methyl steht, durch die Verwendung von Aceton als Ketonquelle und Lösemittel gebildet werden. Andere weniger reaktive Substituenten können als R^{11} Gruppe zur Durchführung der vorliegenden Erfindung substituiert werden.

[0131] Das Isochinolinprodukt (3) kann vorzugsweise als Säureadditionssalz isoliert werden. Wenn m-Tyrosin als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird die freie Hydroxylgruppe zuerst durch Schützungs/Aktivierung mit einer guten Abgangsgruppe, wie beispielsweise Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Me-

thansulfonsäure unter Bildung des Triflats oder Mesylats in Gegenwart einer Base entfernt. Das Triflat ist eine bevorzugte Gruppe, die zur Vorbereitung der Verbindung (3) zur Desoxygenierung aufgrund des besonderen elektronenziehenden Effekts des Trifluormethansubstituenten verwendet wird. Die Desoxygenierungsreaktion wird durch Hydrierung bei Drücken von etwa 50 psi ausgeführt. Das Produkt (4) kann als Säureadditionssalz isoliert werden. Das Produkt (4) kann unter basischen Bedingungen unter Bildung des Säuresalzes hydrolysiert werden. Geeignete Basen für die obige Hydrolyse umfassen wässriges Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumlithiumhydroxid. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Gemisch aus wässrigen und organischen Lösemitteln ausgeführt. Eine Exothermie während der Zugabe der Base kann reguliert werden (das heißt auf weniger als 35°C), um eine Überhitzung oder "durchgehende Reaktionen" zu vermeiden. Das Reaktionsprodukt kann durch eine wässrige Aufarbeitung isoliert werden. Alternativ dazu kann das gesamte Gemisch konzentriert und mit organischen Lösemitteln unter Bildung des gewünschten Produkts (6) nach der Kristallisation gewaschen werden.

[0132] Das Produkt (6) wird dann mit einem Substrat der "B Domäne", wie beispielsweise 4-Chlor-D-phenylalanin umgesetzt, wie dies vorher im Experimentalteil beschrieben ist. Das entstehende "BC Kombinationsprodukt" wird dann mit einem Stück der "A Domäne" unter Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel I umgesetzt. Alternativ kann das Produkt (6) mit einem Kombinationsprodukt der "AB Domänen" unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt werden.

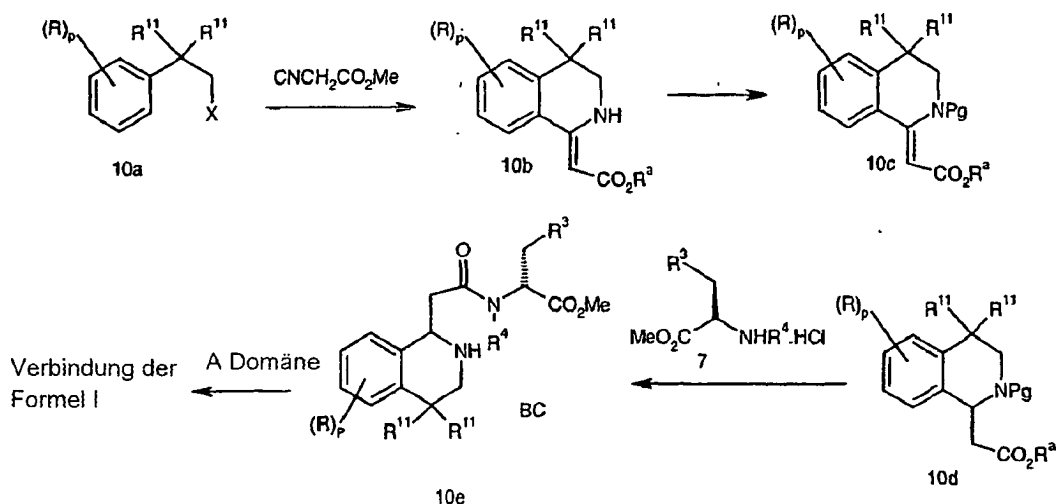
[0133] Der Fachmann erkennt, dass bestimmte Schutzgruppenanbringungen und Schutzgruppenabspaltungen der Zwischenprodukte in Reaktionsschema 4 unter Bildung des Carbamats, substituierten Amins oder freien Amins am Isochinolinylnstickstoff möglich sind und im Schutzzumfang der Erfindung enthalten sind. Falls nichts anderes angegeben ist, sind dem Fachmann Reagenzien und Verfahren zur Bewirkung der hierin beschriebenen Reaktionen bekannt und können in allgemeinen Referenztexten gefunden werden, wie in *Advanced Organic Chemistry* von J. March, 5. Ausgabe, Wiley Interscience Publishers, New York, NY und den hierin angegebenen Literaturangaben.

[0134] In einem alternativen Verfahren kann das Isochinolinprodukt, das heißt die Verbindung (3) oder (5) einschließlich ihrer N-geschützten Analoga durch die Umsetzung mit einem chiralen Trennmittel aufgetrennt werden, wie beispielsweise L-Weinsäure, Dehydroabietylamin oder anderen in der Technik bekannten chiralen Trennmitteln.

[0135] Alternativ dazu können asymmetrische Analoga von Produkt (6) durch die Verwendung von asymmetrischen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Beispielsweise kann L-Dopa anstelle von m-Tyrosinester in Reaktionen verwendet werden, die im wesentlichen zu denen ähnlich sind, die in Reaktionsschema 4 und in den Beispielen beschrieben und erläutert sind, um das asymmetrische Analogon der Verbindung (6) zu erhalten.

[0136] Tetrahydroisochinolinessigsäurederivate können hergestellt und verwendet werden, wie dies im folgenden in Reaktionsschema 5 beschrieben ist:

Reaktionsschema 5:



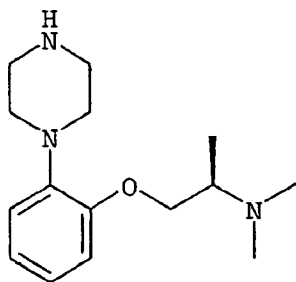
[0137] Wie in Reaktionsschema 5 gezeigt, wird eine Verbindung der Formel 10a, worin X für Halogen steht,

vorzugsweise für Brom oder Chlor und R und R¹¹ wie vorher definiert sind, und die im Handel erhältlich ist oder aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden kann, mit Cyanomethylethylacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel 10b umgesetzt. Die Verbindung der Formel 10b kann wie die Verbindung 10c mit einer geeigneten Schutzgruppe (Pg) geschützt werden und dann Hydrierungsbedingungen, einschließlich beispielsweise einer asymmetrischen Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 10d unterzogen werden, die chiral sein kann (in Abhängigkeit der Hydrierungsbedingungen, das heißt asymmetrischer gegenüber nicht-asymmetrischer Hydrierung). Die Verbindung der Formel 10d oder ein Stereoisomer hiervon wird mit einem Stück der B Domäne, wie beispielsweise 4-Chlor-D-Phe unter Bildung eines BC Stücks (10e) umgesetzt. Die Verbindung der Formel 10e wird dann mit einem Stück der A Domäne unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt. Die Details der spezifischen Reaktionsschritte sind zu den Reaktionen, die hierin und im Beispielteil beschrieben sind, ähnlich oder analog. Ferner ist dem Fachmann bekannt, dass solche Zwischenproduktreaktionen, wie Hydrolyse und Schutzgruppenabspaltung erforderlich sein können, um optimale Ausbeuten bei bestimmten Schritten des gezeigten Schemas zu erreichen. Dem Fachmann sind auch weitere herkömmliche Manipulationen bekannt, wie N-Alkylierung oder N-Acylierung und Alkylierungen des Benzolrings, um andere Verbindungen der Formel I zu erhalten.

[0138] Im folgenden werden die detaillierten Beispiele der Herstellung der A-Domäne beschrieben.

Präparation 1A

Dimethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]amin



Schritt 1: [2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0139] Das o-Bromphenol (1,98 g, 11,4 mmol) und R-2-Hydroxy-1-methylethylcarbaminsäure-tert-butylester (2 g, 9,92 mmol) werden in THF (60 ml) mit Triphenylphosphin (4,5 g, 17,1 mmol) gegeben und das System wird auf etwa 0°C gekühlt. DIAD (3,37 ml, 17,1 mmol) wird portionsweise über 30 min zugegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Ether (200 ml) verdünnt und Wasser (100 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit 5 N NaOH (100 ml) gewaschen und mit Ether extrahiert und konzentriert. Eine Lösung aus Ethylacetat/Hexan wird zugegeben und das Triphenylphosphinoxid wird kristallisiert und abfiltriert. Eine Chromatographie auf Silicagel (Ethylacetat/Hexan) ergibt etwa 2,78 g des Produkts (74 %) als klares Öl.
MS gefunden: 230,0 (M-Boc).

Schritt 2: 2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethylamin

[0140] Die Verbindung von Schritt 1 (2,78 g, 8,42 mmol) wird in DCM (10 ml) gegeben und TFA (10 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 16 Stunden gerührt und dann konzentriert und zur Reinigung einer SCX Anionenaustauschchromatographie unterzogen. Etwa 1,84 g der Titelverbindung werden als klares Öl (95 %) erhalten.
MS gefunden: 230,0.

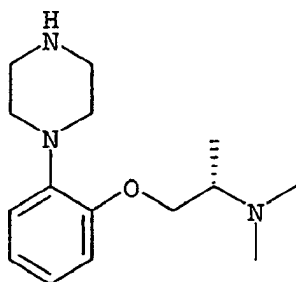
Schritt 3: [2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]dimethylamin

[0141] Die Verbindung von Schritt 2 (1,84 g, 7,99 mmol), Formaldehyd (1,7 ml, 37 % wässrig), Natriumtriace-toxyborhydrid (9,5 g, 44,7 mmol) und Essigsäure (5,5 ml) werden zusammen gemischt und in Dichlormethan (36 ml) bei RT für etwa 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit DCM verdünnt, mit 1 N Na-OH (100 ml) gestoppt und dann werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (50 ml) rückextrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt, dann getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt etwa 714 mg des Produkts (35 %).
MS gefunden: 258,0.

[0142] Schritt 4: Die Verbindung von Schritt 3 (714 mg, 2,72 mmol), Piperazin (283 mg, 3,26 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (126 mg, 0,14 mmol), BINAP (255 mg, 0,41 mmol) und Natrium-tert-butoxid (368 mg, 3,81 mmol) werden zusammen gemischt, entgast und Toluol (20 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird für 16 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt, mit Ether (50 ml) verdünnt, durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird einer SCX Reinigung unterzogen und das entstehende Öl wird auf Silicagel (MeOH (NH_3 2M)/DCM) unter Bildung der Titelverbindung (243 mg, 34 %) als gelbes Öl chromatographiert.
MS gefunden: 264,2 M+1.

Präparation 2A

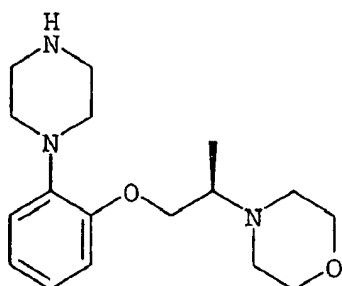
Dimethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-S-ethyl]amin



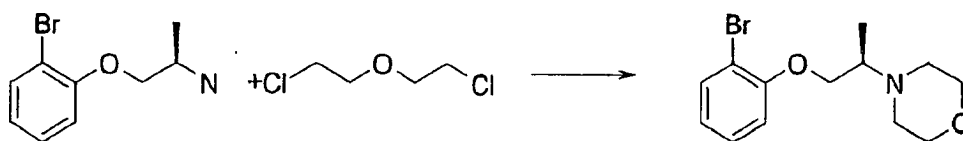
[0143] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass S-2-Hydroxy-1-methylethylcarbaminsäure-tert-butylester verwendet wird.
MS gefunden: 264,2, M+1.

Präparation 3A

4-[1-Methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]morpholin



Schritt 1: 4-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]morpholin

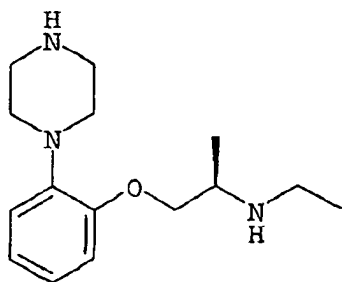


[0144] 2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethylamin (Präparation 1, Schritt 2) (1 g, 4,35 mmol), 1-Chlor-2-(2-chlorethoxy)ethan (809 mg, 5,66 mmol), Kaliumiodid (145 mg, 0,87 mmol), Kaliumcarbonat (2,4 g, 17,4 mmol) und Ethanol (40 mL) werden zusammen gemischt und am Rückfluss für etwa 4 Tage erhitzt. Das Gemisch wird zu einem Öl konzentriert und das Öl wird in DCM aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Fraktion wird getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel (MeOH/DCM) ergibt das Produkt (792 mg, 61 %) als klares Öl.
MS gefunden: 300,0 (M+1).

[0145] Schritt 2: Die Titelverbindung wird mittels der Buchwald Bedingung aus Piperazin und 4-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]morpholin hergestellt.
MS gefunden: 306,2, M+1.

Präparation 4A

R)-Ethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)ethyl]amin



Schritt 1: (R)-[2-(2-Bromphenoxy)-1-methylethyl]ethylamin

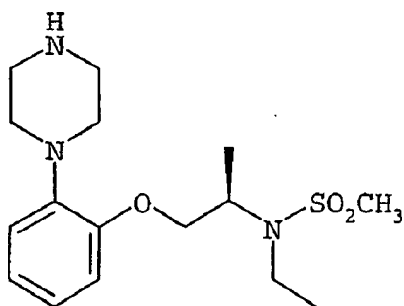
[0146] (R)-2-(2-Bromphenoxy)-1-methylethylamin, (Präparation 1A, Schritt 2) (1,68 g, 7,3 mmol) wird in DMF (16 ml) gelöst. Das Gemisch wird mit Bromethan (3,18 ml, 43 mmol) und K_2CO_3 (7,60 g, 55 mmol) bei RT unter N_2 für etwa 3 Tage gerührt. Das Gemisch wird konzentriert, in EtOAc gelöst, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Silicagel, 5 % 2 M NH_3 in MeOH/ CH_2Cl_2) unter Bildung von etwa 2,08 g eines Gemisches aus Diethyl- und Monoethylaminverbindungen mit Monoethyl als kleinerem Produkt gereinigt. MS ES MH^+ 286/288 (1:1) (Di) und MH^+ 258/260 (1:1) (Mono).

Schritt 2: (R)-Ethyl-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)ethyl]amin

[0147] Die Verbindungen von Schritt 1 (0,88 mg, 3,1 mmol) werden in trockenem Toluol (8 ml) gelöst und dann werden Piperazin (0,34 g, 4,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,140 g, 0,15 mmol), BINAP (0,29 g, 0,46 mmol) und Natrium-tert-butoxid (0,41 g, 4,3 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird entgast und auf etwa 85°C für etwa 16 Stunden erhitzt. Das Gemisch kann sich auf RT abkühlen und wird mit THF verdünnt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und dann konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Silicagel, 5 % 2 N NH_3 in MeOH/ CH_2Cl_2) unter Bildung eines Gemisches (0,34 g) einer Mono- und Diethylverbindung gereinigt, wobei das Monoethyl das Nebenprodukt ist. MS ES MH^+ 292 (1:1) (Di) und MH^+ (1:1) (Mono).

Präparation 5A

N-Ethyl-N-[1-methyl-2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R-ethyl]-methansulfonamid



Schritt 1: N-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]acetamid

[0148] 2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethylamin (Präparation 1A, Schritt 2) (1,44 g, 6,26 mmol) wird mit Essigsäureanhydrid (10 ml) gemischt und bei RT für eine Stunde gerührt und dann für eine weitere Stunde bei 40–45 °C gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und Wasser wird zugegeben. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert, mit $NaHCO_3$ und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Eine Entfernung des Lösemittels ergibt einen Rückstand, der durch Blitzchromatographie (Silicagel, EtOAc) unter Bildung des Acetamids (1,55 g, 91 %) gereinigt wird. MS ES MH^+ 272/274 (1:1)

Schritt 2: [2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]ethylamin

[0149] N-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]acetamid (0,50 g, 1,8 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst. BH_3 -THF (1,5 M in THF, 3,6 ml, 5,4 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird bei 60°C für etwa eine Stunde erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und dann wird DIEA (1,2 ml) in MeOH (2,4 ml) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von I_2 (0,91 g) in THF (5 ml). Das Gemisch wird für etwa 30 Minuten gerührt und mit EtOAc verdünnt. Es wird mit 1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Eine Entfernung des Lösemittels ergibt das rohe Ethylamin (0,54 g).
MS ES MH^+ 258/260 (1:1).

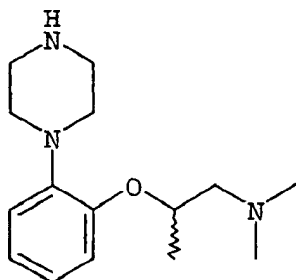
Schritt 3: N-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]-N-ethylmethansulfonamid

[0150] [2-(2-Bromphenoxy)-1R-methylethyl]ethylamin (0,54 g, 1,8 mmol) wird in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst. DIEA (0,63 ml, 3,6 mmol) und MsCl (0,17 ml, 2,2 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Zusätzliches MsCl (0,51 ml, 6,6 mmol) und DIEA (1,26 ml, 7,2 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Zusätzliches MsCl (0,34 ml, 4,4 mmol) und DIEA (0,63 ml, 3,6 mmol) werden zugegeben und dann für weitere 9 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit EtOAc verdünnt, mit verdünntem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Eine Entfernung des Lösemittels ergibt einen Rückstand, der durch Blitzchromatographie (Silicagel, EtOAc/Hexan, 1/3) unter Bildung des Sulfonamids (0,39 g, 64 % in zwei Schritten) gereinigt wird.
MS ES MH^+ 336/338 (1:1).

[0151] Schritt 4: Die Titelverbindung wird aus Piperazin und N-[2-(2-Bromphenoxy)-1-R-methylethyl]-N-ethylmethansulfonamid mittels der Buchwaldbedingung hergestellt.
MS ES MH^+ 342.

Präparation 6A

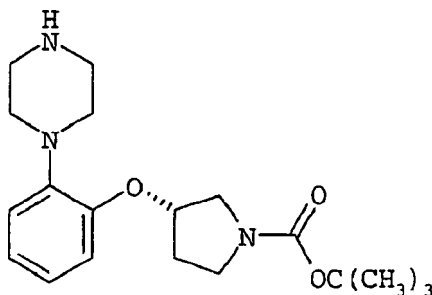
Dimethyl-[2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-R,S-propyl]amin



[0152] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass o-Bromphenol mit racemischem 1-Dimethylaminopropan-2-ol gekuppelt wird.
MS gefunden: 264,2, $\text{M}+1$

Präparation 7A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

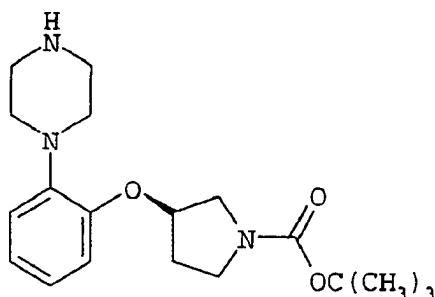


[0153] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass o-Bromphenol mit R-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester gekuppelt wird.

MS gefunden: 348,2, M+1

Präparation 8A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-R-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

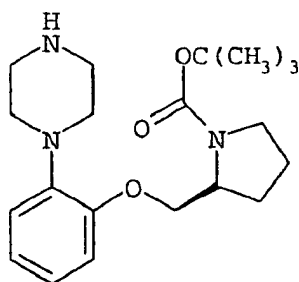


[0154] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 7A hergestellt, mit der Ausnahme, dass o-Bromphenol mit S-3-Hydroxypyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester gekuppelt wird.

MS gefunden: 348,1, M+1

Präparation 9A

2-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)methyl)-S-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

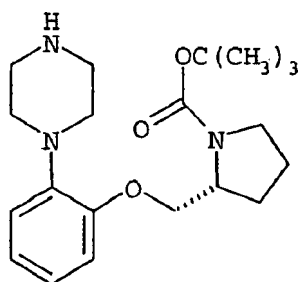


[0155] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass o-Bromphenol mit Boc-L-prolinol gekuppelt wird.

MS gefunden: 362,3, M+1

Präparation 10A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)methyl)-R-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

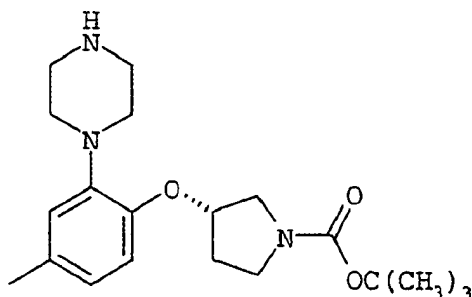


[0156] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass o-Bromphenol mit Boc-D-prolinol gekuppelt wird.

MS gefunden: 362,2, M+1

Präparation 11A

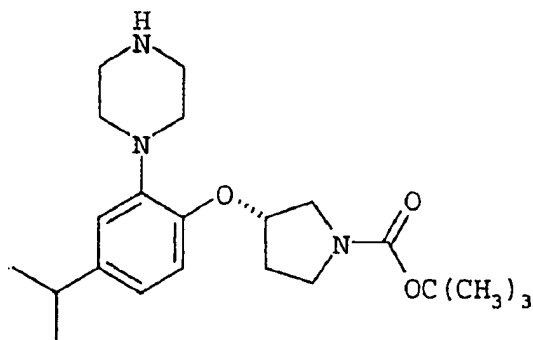
4-[2-(1-tert-Butoxycarbonyl-S-pyrrolidin-3-yloxy)-5-methylphenyl]piperazin



[0157] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 1A hergestellt, mit der Ausnahme, dass 2-Brom-4-methylphenol mit N-Boc-3-(R)-Hydroxypyrrolidin gekuppelt wird.
LRMS (Elektrospray): 362,3, (M+1).

Präparation 12A

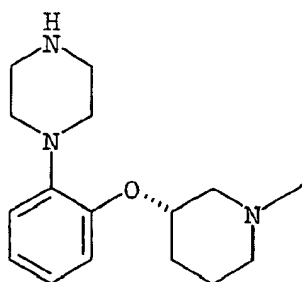
1-[5-Isopropyl-2S-(pyrrolidin-3-yloxy)phenyl]piperazin



[0158] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 11A hergestellt, mit der Ausnahme, dass 2-Brom-4-isopropylphenol mit N-Boc-3-(R)-Hydroxypyrrolidin gekuppelt wird.

Präparation 13A

1-[2-(1-Methyl-S-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin



Schritt 1:

[0159] R-Piperidin-3-ol HCl Salz (15 g, 109 mmol) wird in DCM/Wasser (500 ml eines 1/1 Gemisches) mit Kaliumcarbonat (30,1 g, 218 mmol) gegeben und Di-t-butylidicarbonat (26,5 g, 120 mmol) wird unter Gasbildung zugegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt und dann mit DCM (400 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 200 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wird getrocknet und unter Bildung von weißen kristallinen Feststoffen (23,2 g) konzentriert.

Schritt 2:

[0160] Die in Schritt 1 (10 g, 49,58 mmol) erhaltene Verbindung, ortho-Bromphenol (7,14 g, 41,4 mmol) und Triphenylphosphin (19,55 g, 74,5 mmol) werden in THF (100 ml) gegeben und das Gemisch wird auf 0°C gekühlt. DIAD (14,7 ml, 74,5 mmol) wird tropfenweise für etwa 30 Minuten zugegeben und das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Ether (500 ml) verdünnt und Wasser (50 ml) wird zugegeben. Dann wird die organische Portion mit 5 N NaOH (500 ml) gewaschen und die wässrige Phase wird mit Ether (500 ml) extrahiert und konzentriert. Das konzentrierte Öl wird in EtOAc/Hexan aufgenommen und das Triphenylphosphinoxid kristallisiert. Die Aufschlammung wird filtriert und das Filtrat wird konzentriert und auf Silicagel unter Bildung des Produkts (6,65 g, 45 %) als klares Öl chromatographiert.

Schritt 3:

[0161] Die in Schritt 2 erhaltene Verbindung (1 g, 2,81 mmol) wird in DCM/TFA (20 ml eines 1/1 Gemisches) gegeben und das Gemisch wird bei RT für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und unter Bildung des Produkts (775 mg) als klares Öl einer SCX Anionenaustauschchromatographie unterzogen. MS gefunden: 256.

Schritt 4:

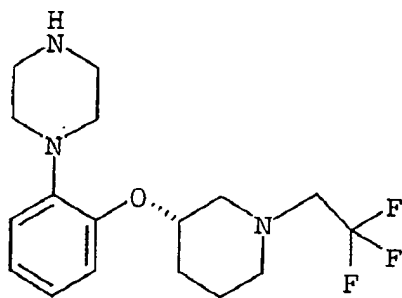
[0162] Die Verbindung von Schritt 3 (8,63 g, 33,7 mmol), Formaldehyd (7,06 ml, 37 % wässrig) Natriumtriacetoxyborhydrid (40 g, 188,72 mmol) und Eisessig (23,1 ml, 404,4 mmol) werden in Dichlorethan (153 ml) gemischt und das Gemisch wird bei RT für etwa 24 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit DCM (200 ml) verdünnt und mit 1 N NaOH (200 ml) gestoppt und dann werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (200 ml) rückextrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie ergibt das Produkt (8,18 g, 90 %) als klares Öl. MS gefunden: 270,02.

Schritt 5:

[0163] Die Verbindung von Schritt 4 (4,28 g, 15,84 mmol), Piperazin (1,64 g, 19,01 mmol), Pd₂(dba)₃ (725 mg, 0,792 mmol), BINAP (1,48 g, 2,38 mmol) und Natrium-tert-butoxid (2,13 g, 22,22 mmol) werden zusammen gemischt und Toluol (100 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt, mit Ether (100 ml) verdünnt, durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird einer SCX Reinigung unterzogen und das entstehende Öl wird unter Bildung der Titelverbindung (2,12 g, 49 %) als gelbes Öl chromatographiert. MS gefunden: 276,2.

Präparation 14A

1-{2-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-S-piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin



Schritt 1: 1-[3-(2-Bromphenoxy)-S-piperidin-1-yl]-2,2,2-trifluorethanon

[0164] Etwa 1,0 g (3,9 mmol) an 3-(2-Bromphenoxy)piperidin werden in 20 ml THF unter Stickstoff gelöst und 1,7 ml (12,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid werden tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 30 Minuten gerührt und im Vakuum gefolgt von der Zugabe von Ethylacetat konzentriert. Das Gemisch wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das entstehende Öl wird auf Silica durch Elution mit 10 % Ethylacetat/90 % Hexan unter Bildung von etwa 1,25 g der Titelverbindung chromatographiert.

Massen MH^+ 353.

Schritt 2: 3-(2-Bromphenoxy)-1-(2,2,2-trifluorethyl)-S-piperidin

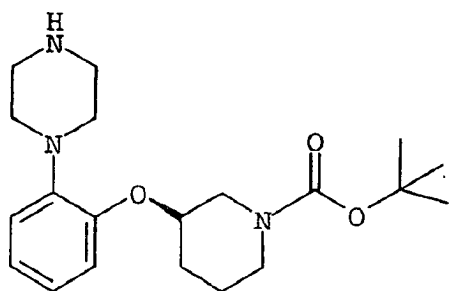
[0165] Etwa 1,25 g (2,13 mmol) der Verbindung von Schritt 1 werden in 14 ml THF unter Stickstoff gerührt und 0,45 ml (2,13 mmol) Bortrifluoridetherat werden zugegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss erhitzt und 5,3 ml (6,39 mmol) Borandimethylsulfid werden tropfenweise über 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 45 Minuten gerührt und das Sulfid kann abrauchen. Nach dem Abkühlen werden etwa 6–7 ml an 6 N HCl zugegeben und der Kolben wird auf etwa 40°C erhitzt. Das Gemisch wird mit 2 N NaOH basisch gemacht und dann wird Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne konzentriert. Das entstehende Öl wird auf Silica unter Elution mit 20 % Ethylethylacetat/80 % Hexan unter Bildung von etwa 1,13 g der Titelverbindung chromatographiert. Massen MH^+ 339.

Schritt 3:

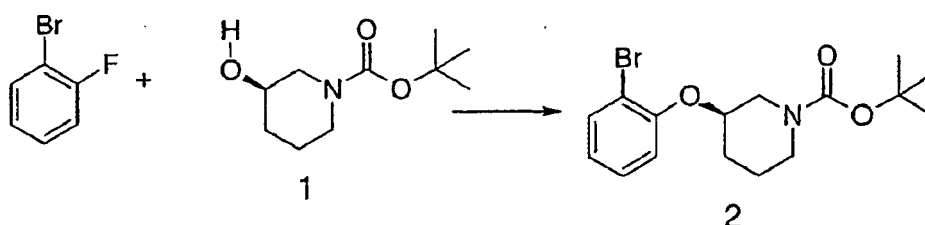
[0166] Die Titelverbindung wird durch Kupplung der Verbindung von Schritt 2 mit Piperazin unter Buchwald Bedingung hergestellt.

Präparation 15A

3-(2-Piperazinphenoxy)-R-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1:



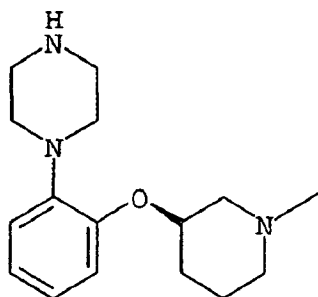
[0167] Es wird Natriumhydrid (2,99 g, 74,55 mmol) (60 % in Mineralöl) in DMF (20 ml) aufgeschlämmt und auf 65°C erhitzt. Zu der Aufschlämmung wird die Verbindung 1 (5 g, 24,85 mmol) in DMF (25 ml) tropfenweise über 30 Minuten gegeben. Das Gemisch wird bei 65°C für etwa eine Stunde gerührt. Es wird Bromfluorbenzol (5,5 ml, 49,7 mmol) in DMF (5 ml) tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird bei 65°C für etwa 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser verdünnt und zu einem öligen Feststoff konzentriert, der dann zwischen Wasser (200 ml) und 1/1 EtOAc/Hexan (200 ml) extrahiert wird. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie ergibt die Verbindung 2 (6,35 g, 72 %) als klares Öl.

Schritt 2:

[0168] Die Verbindung 2 (2 g, 5,61 mmol), Piperazin (581 mg, 6,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (256 mg, 0,28 mmol), BINAP (523 mg, 0,84 mmol) und Natrium-tert-butoxid (755 mg, 7,85 mmol) werden zusammen gemischt und Toluol (50 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Gemisch kann sich auf RT abkühlen und wird dann mit Ether (100 ml) verdünnt, durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird einer SCX Reinigung unterzogen und das entstehende Öl wird unter Bildung der Titelverbindung (1,56 g, 77 %) als gelbes Öl chromatographiert. MS gefunden: 362,2, $M+1$.

Präparation 16A

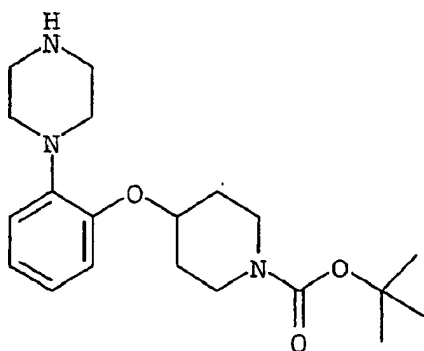
1-[2-(1-Methyl-R-piperidin-3-yloxy)phenyl]phenyl]piperazin



[0169] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 13A hergestellt, mit der Ausnahme, dass R-3-(2-Bromphenoxy)piperidin verwendet wird.

Präparation 17A

Synthese von 4-[2-(N-Boc-Piperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin



Schritt 1: N-Boc-4-(2-Bromphenoxy)piperidin

[0170] Zu einer Aufschlämmung aus NaH (60 % Dispersion in Öl, 5,9 g, 148,5 mmol, 3,0 Äquivalente) in DMF (40 ml) bei 65°C unter N₂ wird eine Lösung aus N-Boc-4-Hydroxypiperidin (10 g, 49,5 mmol, 1,0 Äquivalente) in DMF (50 ml) gegeben. Nach dem Rühren für etwa 2 Stunden wird eine Lösung aus 1-Brom-2-fluorbenzol (11,0 ml, 99,0 mmol, 2,0 Äquivalente) in DMF (10 ml) tropfenweise zugegeben. Das entstehende Gemisch wird bei 65°C über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit EtOAc (250 ml) verdünnt und mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3x) verdünnt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (250 g SiO₂, linearer Gradient, 40 ml/min, 0 % bis 30 EtOAc/Hexan über 20 Minuten und 30 % EtOAc für 13 Minuten) ergibt die Titelverbindung (14,2 g, 39,8 mmol, 81 %).

LRMS (Elektrospray): 358,0.

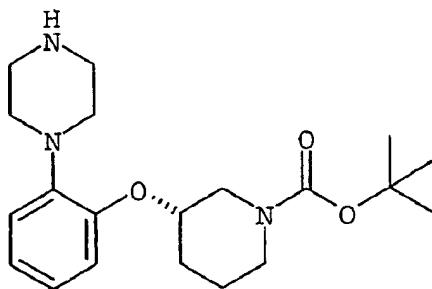
Schritt 2:

[0171] Zu einer Lösung aus N-Boc-4-(2-Bromphenoxy)piperidin (13,4 g, 39,6 mmol, 1,0 Äquivalente), Piperazin (9,73 g, 113 mmol, 3,0 Äquivalente), Pd₂dba₃ (1,72 g, 1,88 mmol, 0,05 Äquivalente), BINAP (3,5 g, 5,65 mmol, 0,15 Äquivalente) in Toluol (150 ml) wird NaOtBu (5,1 g, 52,6 mmol, 1,4 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird auf 95°C erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Die Aufschlämmung wird mit EtOAc verdünnt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Filtrat wird konzentriert und durch eine Ionenaustauschsäule (SCX, 10 g) gereinigt. Eine weitere Reinigung durch Blitzchromatographie (250 g SiO₂, 40 ml/min, linearer Gradient 0–10 % 2,0 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ für 20 Minuten und 10 % 2,0 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ für 73 Minuten) ergibt die Titelverbindung (12,65 g, 93 %).

LRMS (Elektrospray): 362,7, M+1.

Präparation 18A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 3-(2-Bromphenoxy)-S-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

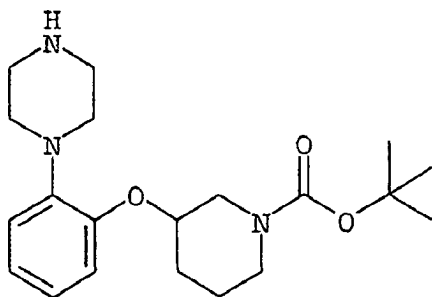
[0172] Das o-Bromphenol (1,72 g, 9,92 mmol) und Boc-R-3-Hydroxypiperidin (2 g, 9,92 mmol) werden in THF (60 ml) mit Triphenylphosphin (3,9 g, 14,9 mmol) gegeben und das System wird auf 0°C gekühlt. DIAD (2,94 ml, 14,9 mmol) wird portionsweise über 30 Minuten zugegeben und das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Ether (200 ml) verdünnt und Wasser (100 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit 5 N NaOH (100 ml) gewaschen und mit Ether extrahiert und konzentriert. Ethylacetat/Hexan wird zugegeben und Triphenylphosphinoxid wird kristallisiert und abfiltriert. Der Rückstand wird auf Silicagel (Ethylacetat/Hexan) unter Bildung des Produkts (588 mg, 17 %) als klares Öl chromatographiert. MS gefunden: 256,0 (M-Boc).

Schritt 2:

[0173] Die Verbindung von Schritt 1 (588 mg, 1,65 mmol), Piperazin (171 mg, 1,98 mmol), Pd₂(DBA)₃ (76 mg, 0,083 mmol), BINAP (154 mg, 0,248 mmol) und Natrium-tert-butoxid (222 mg, 2,31 mmol) werden zusammen gemischt und entgast, gefolgt von der Zugabe von Toluol (15 ml). Das Gemisch wird auf 100°C für etwa 16 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und mit Ether (50 ml) verdünnt, durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird einer SCX Reinigung unterzogen und das entstehende Öl wird auf Silicagel (10 % MeOH (NH₃ 2 M)/DCM) unter Bildung der Titelverbindung (103 mg, 17 %) als gelbes Öl chromatographiert. MS gefunden: 362,2, M+1.

Präparation 19A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 3-(2-Bromphenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0174] Ortho-Bromphenol (1,72 g, 9,92 mmol) und racemisches Boc-3-Hydroxypiperidin (2 g, 9,92 mmol) werden in THF (60 ml) mit Triphenylphosphin (3,9 g, 14,9 mmol) gegeben und das Gemisch wird auf 0°C gekühlt. DIAD (2,94 ml, 14,9 mmol) wird portionsweise über 30 Minuten zugegeben und das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Ether (200 ml) verdünnt und Wasser (100 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit 5 N NaOH (100 ml) gewaschen, mit Ether extrahiert und konzentriert. Ethylacetat/Hexan wird zugegeben und das Triphenylphosphinoxid wird kristallisiert und abfiltriert. Der Rückstand wird auf Silicagel (Ethylacetat/Hexan) unter Bildung des Produkts (1,2 g, 34 %) als klares Öl chromatographiert. MS gefunden: 256,0 (M-Boc).

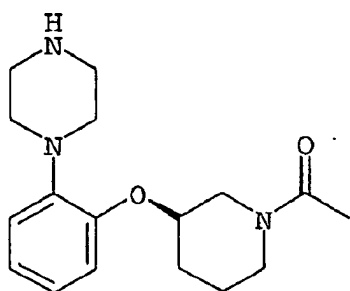
Schritt 2:

[0175] Die Verbindung von Schritt 1 (600 mg, 1,68 mmol), Piperazin (174 mg, 2,02 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77 mg, 0,084 mmol), BINAP (157 mg, 0,252 mmol) und Natrium-tert-butoxid (226 mg, 2,35 mmol) werden zusammen gemischt und entgast gefolgt von der Zugabe von Toluol (20 ml). Das Gemisch wird auf 100 °C für etwa 16 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und dann mit Ether (50 ml) verdünnt, durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird einer SCX Reinigung unterzogen und das entstehende Öl wird auf Silicagel (MeOH (NH_3 2M)/DCM) unter Bildung der Titelverbindung (311 mg, 51 %) als gelber Schaum chromatographiert.

MS gefunden: 362,3, M+1.

Präparation 20A

1-[3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-R-piperidin-1-yl]ethanon



Schritt 1: 2,2,2-Trifluor-1-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}ethanon

[0176] Es wird 3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-R-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1,56 g, 4,32 mmol) in DCM (20 ml) gelöst. Pyridin (1,37 g, 17,28 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (1,81 g, 8,63 mmol) werden zu dem Gemisch gegeben und dann bei RT für etwa 12 Stunden gerührt. Das Gemisch wird einer wässrigen Aufarbeitung unterzogen und dann in DCM/TFA (1/1, 20 ml) gelöst, das bei RT für etwa 4 Stunden gerührt wird. Das Material wird konzentriert und unter Bildung der Titelverbindung (1,34 g, 86 %) als gelber Schaum chromatographiert.

MS gefunden: 358,1 M+1.

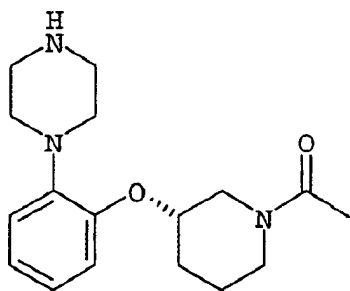
Schritt 2:

[0177] Die Verbindung von Schritt 1 wird in Essigsäureanhydrid (10 ml) gelöst und Triethylamin (3 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 6 Stunden gerührt und zur Trockne konzentriert und dann in DCM (50 ml) aufgenommen. Das Gemisch wird mit 1 N NaOH (50 ml) gewaschen und die organische Fraktion wird getrocknet und konzentriert. Das Material wird in 7 N NH_3/MeOH (50 ml) gegeben und für etwa 48 Stunden gelagert. Das entstehende Material wird einer SCX Reinigung unterzogen und auf Silicagel unter Bildung der Titelverbindung (613 mg, 92 %) als blassgelbes Öl gereinigt.

MS gefunden: 304,2, M+1.

Präparation 21A

1-[3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperidin-1-yl]ethanon

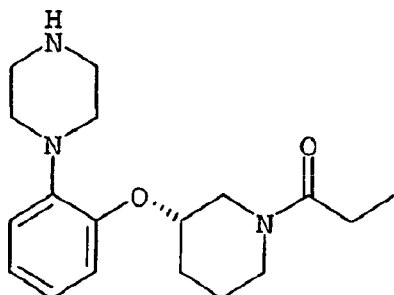


[0178] Die Titelverbindung wird auf eine ähnliche Weise zu Präparation 20A hergestellt, mit der Ausnahme,

dass 3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-S-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester verwendet wird.

Präparation 22A

1-[3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-yl]propan-1-on



[0179] Zu 2,2,2-Trifluor-1-{4-[2-(S-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-ethanon (hergestellt im wesentlichen gemäß dem Verfahren wie in Präparation 20A beschrieben) (0,198 g, 0,552 mmol) werden TEA (0,085 ml, 0,608 mmol) in DCM (2 ml) bei 0°C und Propionylchlorid (0,053 ml, 0,608 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und DCM wird zugegeben. Die entstehende Lösung wird mit 1 N NaOH gewaschen, getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter Bildung eines gelben öligen Materials konzentriert.

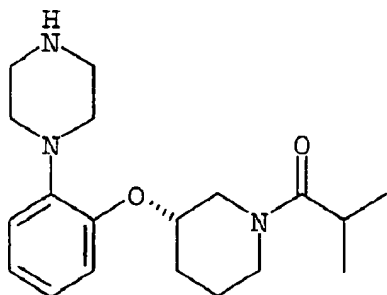
MS M+1 414,3.

[0180] Das entstehende Amid wird mit 7 N NH₃ (10 ml) gemischt und bei RT für drei (3) Tage gelagert. Die Lösung wird konzentriert und durch SCX Säule gereinigt und auf Silica unter Bildung von etwa 94 mg der Titelverbindung (54 %) chromatographiert.

MS M+1 318,2.

Präparation 23A

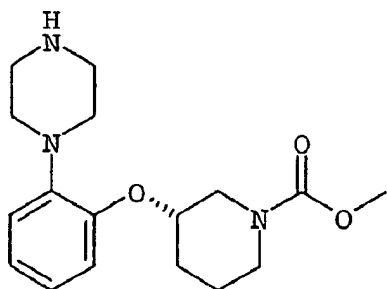
2-Methyl-1-[3-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-yl]propan-1-on



[0181] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt. MS 332,2, M+H.

Präparation 24A

3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäuremethylester

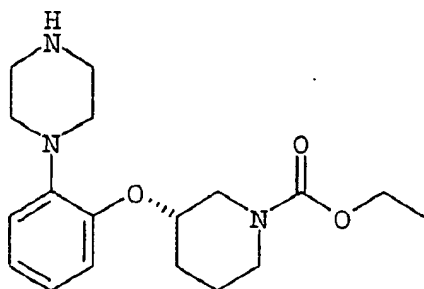


[0182] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, dass

Methylchlorformiat verwendet wird.
MS 320,2, M+H.

Präparation 25A

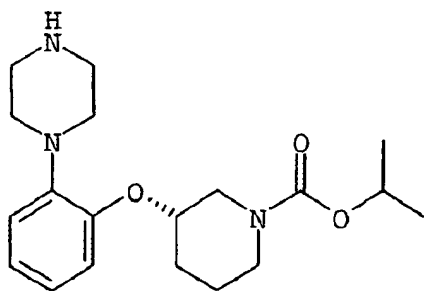
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäureethylester



[0183] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, daß Ethylchlorformiat verwendet wird.
MS 334,2, M+H.

Präparation 26A

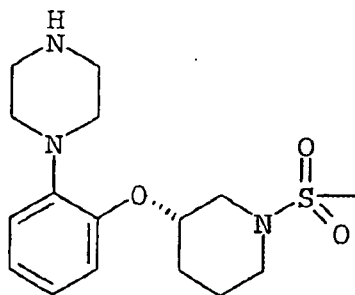
3-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäureisopropylester



[0184] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, daß Isopropylchlorformiat verwendet wird.
MS 348,2, M+H.

Präparation 27A

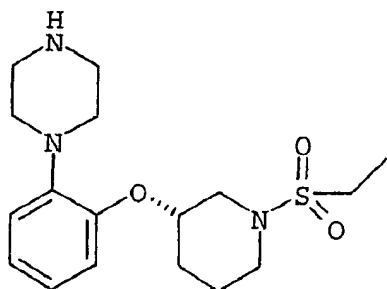
1-[2-(1-Methansulfonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin



[0185] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, daß Methansulfonylchlorid verwendet wird.
MS 340,2, M+H.

Präparation 28A

1-[2-(1-Ethansulfonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin

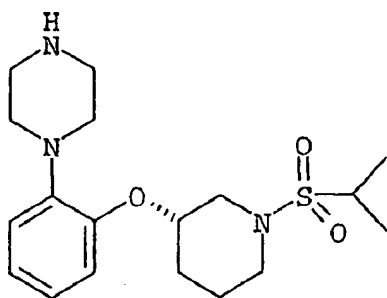


[0186] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, daß Ethansulfonylchlorid verwendet wird.

MS 354,2, M+H.

Präparation 29A

1-{2-[1-(Propan-2-sulfonyl)piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin

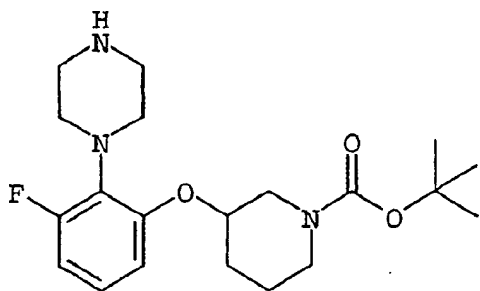


[0187] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 22a hergestellt, mit der Ausnahme, daß Isopropansulfonylchlorid verwendet wird.

MS 368,2, M+H.

Präparation 30A

3-(6-Fluor-2-piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 2-Brom-3-fluoranol

[0188] Das 3-Fluoranol (15 g, 119 mmol) wird in THF (300 ml) gegeben und auf etwa -78°C gekühlt und dann wird n-BuLi (89 ml, 1,6 M in Hexan) zugegeben, während die Temperatur auf etwa -70°C gehalten wird. Das Gemisch wird für etwa 15 Minuten gerührt und Brom (18,9 g, 119 mmol) wird über 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser gestoppt, mit Ether (500 ml) verdünnt und zwischen Wasser/Ether (1/1 300 ml) aufgeteilt. Die Wasserphase wird mit Ether (250 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Fraktionen werden getrocknet, filtriert und konzentriert. Der dunkle Rückstand wird unter Hausvakuum (Produkt $115\text{--}130^{\circ}\text{C}$) zur Gewinnung von etwa 13,8 g des Produkts als graues Öl (57 %) destilliert.

Schritt 2: 2-Brom-3-fluorphenol

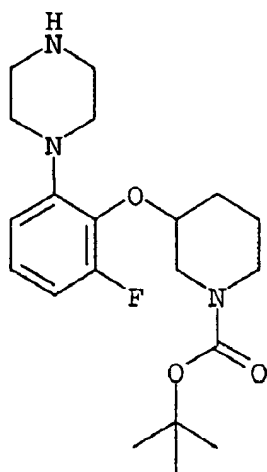
[0189] 2-Brom-3-fluoranol (10 g, 48,77 mmol) wird in DCM (200 ml) gelöst und auf etwa -78°C gekühlt. Zu der Lösung wird BBr_3 (11,53 ml, 121,9 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wird zwischen Wasser und DCM (50 ml) aufgeteilt und die wässrige Phase wird mit DCM (200 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung von etwa 9,32 g des Produkts als dunkles Öl konzentriert.
MS gefunden: 188,9 (M+1).

Schritt 3:

[0190] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu gefolgt von der Buchwald Bedingung aus 2-Brom-3-fluorphenol und racemischem N-Boc-3-Hydroxypiperidin hergestellt.
MS gefunden: 380,3 M+1.

Präparation 31A

2-Fluor-5-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 2-Chlor-6-fluorphenol

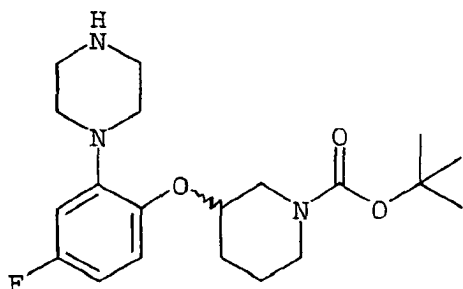
[0191] 2-Chlor-6-fluoranol (5 g, 31,13 mmol) wird in DCM (300 ml) gelöst und auf etwa -78°C gekühlt. Zu der Lösung wird BBr_3 (7,35 ml, 77,8 mmol) in einer Portion gegeben. Die Reaktion wird auf RT erwärmt, für etwa 16 Stunden gerührt und über Eis gegossen, um das verbleibende BBr_3 zu stoppen. Das Material wird zwischen Wasser und DCM (500 ml jeweils) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit DCM (200 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung des Produkts (4,60 g) als dunkles Öl konzentriert.
MS gefunden: 145,0 M+1.

Schritt 2:

[0192] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu gefolgt von der Buchwald Bedingung aus 2-Chlor-6-fluorphenol und racemischem N-Boc-3-Hydroxypiperidin hergestellt.
MS gefunden: 380,3 M+1.

Präparation 32A

3-(2-Brom-4-fluorophenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

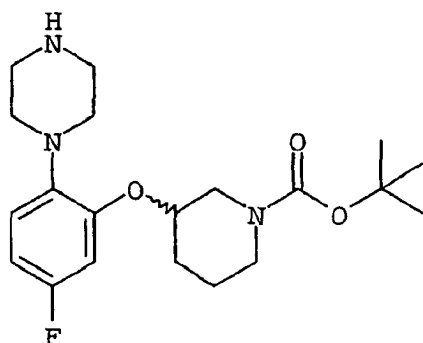


[0193] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu gefolgt von einer Buchwaldbedingung aus 2-Brom-4-fluorphenol und racemischem N-Boc-3-hydroxypiperidin hergestellt.

MS Gefunden: 380,3 M+1

Präparation 33A

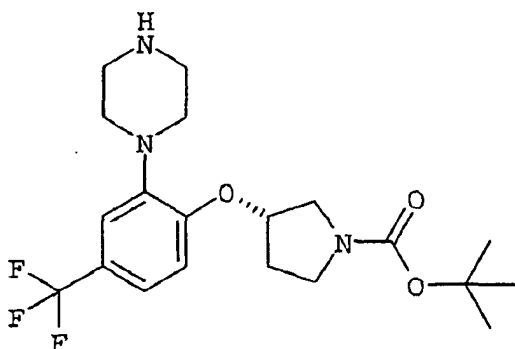
3-(5-Fluor-2-piperazin-1-yl-phenoxy)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0194] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu gefolgt von der Buchwald Bedingung aus 2-Brom-5-fluorphenol und racemischem N-Boc-3-Hydroxypiperidin hergestellt.

Präparation 34A

3-(2-Piperazin-1-yl-trifluormethylphenoxy)-S-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

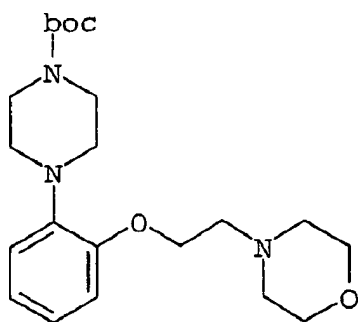


[0195] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu gefolgt von der Buchwald Bedingung aus 2-Brom-4-trifluormethylphenol und N-Boc-R-3-Pyrrolidinol hergestellt.

MS 416,3 (M+1).

Präparation 35A

4-[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



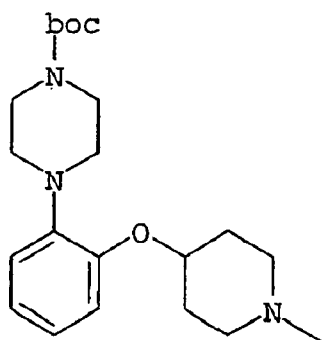
[0196] Diisopropylazodicarboxylat (0,48 ml, 2,4 mmol) wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,56 g, 2 mmol), 2-Morpholin-4-yl-ethanol (0,24 ml, 2 mmol) und Triphenylphosphin (0,63 g, 2,4 mmol) in THF (20 ml) gegeben und auf 0°C gekühlt. Die entstehende Lösung wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Silicagelchromatographie (Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (0,50 g, 64 %) als klares Öl gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,80-7,05 (m, 4H), 4,10-4,15 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 8H), 3,00-3,10 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).

TLC (SiO_2): R_f = 0,25 (Ethylacetat)

Präparation 36A

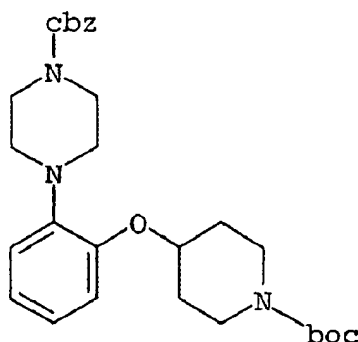
4-[2-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0197] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und N-Methylpiperidinol hergestellt.

Präparation 37A

4-[2-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäurebenzylester



[0198] Diisopropylazodicarboxylat (0,70 ml, 3,55 mmol) wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung aus

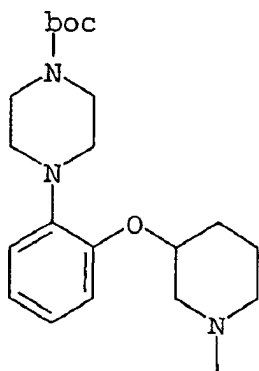
4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäurebenzylester (0,74 g, 2,4 mmol), 4-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,48 g, 2,4 mmol) und Triphenylphosphin (0,93 g, 3,6 mmol) in THF (25 ml) gegeben und auf 0°C gekühlt. Die entstehende Lösung wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Silicagelchromatographie (20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (0,50 g, 43 %) als klares Öl gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,80-7,35 (m, 9H), 5,25 (s, 2H), 4,45-4,55 (s, 1H), 2,80-3,80 (m, 12H), 1,75-2,5 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

TLC (SiO_2): R_f = 0,30 (20 % Ethylacetat in Hexan).

Präparation 38A

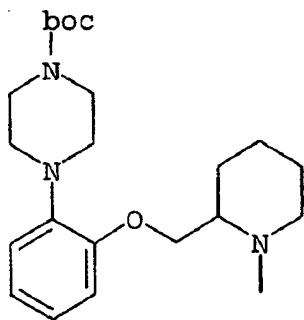
4-[2-(1-Methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0199] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu 4-[2-(2-Morpholin-4-ylethoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester an 1-Methylpiperidin-3-ol gekuppelt wird.

Präparation 39A

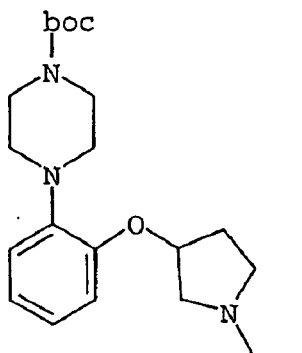
4-[2-(1-Methylpiperidin-2-ylmethoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0200] Die Titelverbindung wird unter Verwendung der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-Methyl-2-piperidinmethanol hergestellt.

Präparation 40A

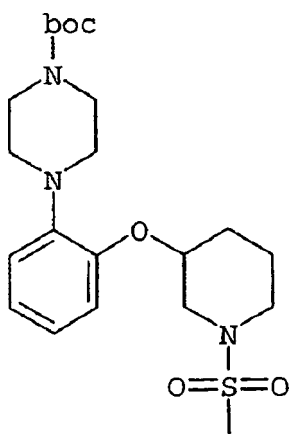
4-[2-(1-Ethylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0201] Die Titelverbindung wird unter Verwendung der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-Ethyl-3-pyrrolidinol hergestellt.

Präparation 41A

4-[2-(1-Methansulfonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 1-Methansulfonylpiperidin-3-ol

[0202] Es wird Piperidin-3-ol (5,0 g, 49,4 mmol) in 1/1 THF/Methylenchlorid (100 ml) gelöst. Triethylamin (17 ml, 123 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Methansulfonylchlorid (4,0 ml, 52 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylacetat (800 ml) verdünnt, mit 1 N HCl (100 ml), Wasser (75 ml), gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (75 ml) und Kochsalzlösung (75 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck konzentriert und durch Silicagelchromatographie (Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung als klares Öl gereinigt.

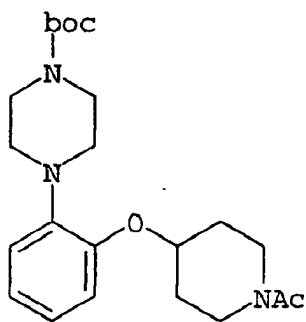
¹H NMR (CDCl₃) δ 3,83-3,96 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,23-3,37 (m, 1H), 2,96-2,19 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,78-2,02 (m, 3H), 1,48-1,75 (m, 1H).

Schritt 2:

[0203] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-Methansulfonylpiperidin-3-ol hergestellt.

Präparation 42A

4-[2-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)ethanon

[0204] Es wird 4-Hydroxypiperidin (0,534 g, 5,3 mmol) in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und Triethylamin (1,10 ml, 7,95 mmol) wird zugegeben. Es wird Acetylchlorid (0,33 ml, 4,77 mmol) tropfenweise zu dem Gemisch gegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt, unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (50 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (0,540 g, 80 %) als Öl gereinigt.

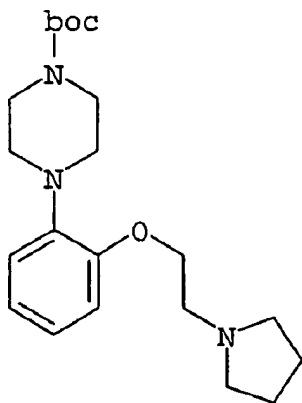
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4,05-3,90 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).

Schritt 2:

[0205] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)ethanon hergestellt.

Präparation 43A

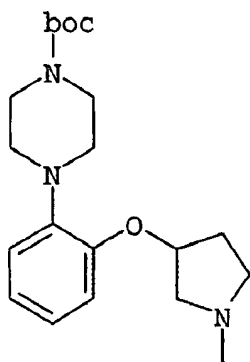
4-[2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0206] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 2-Hydroxyethylpyrrolidin hergestellt.

Präparation 44A

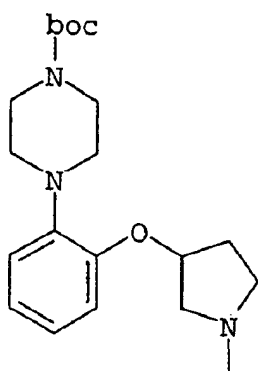
4-[2-(1-Methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0207] Die Titelverbindung wird mittels Mitsunobu-Bedingung von 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-Methyl-3-pyrrolidinol hergestellt.

Präparation 45A

4-[2-(1-Acetylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 1-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)ethanon

[0208] Es wird 3-Hydroxypiperidin (3,0 g, 30,0 mmol) in THF (40 ml) und Methylenchlorid (40 ml) gelöst. Es wird Triethylamin (7,47 g, 74,0 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird auf -78°C gekühlt und Acetylchlorid (2,35 g, 30,0 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und unter Stickstoff für etwa 1 Stunde gerührt. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt und das entstehende Öl wird mittels Silicachromatographie (2 % Methanol in Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (3,57 g, 83 %) als Öl gereinigt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,90-3,55 (m, 3H), 3,50-3,15 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95-1,60 (m, 2H), 1,55-1,25 (m, 2H).

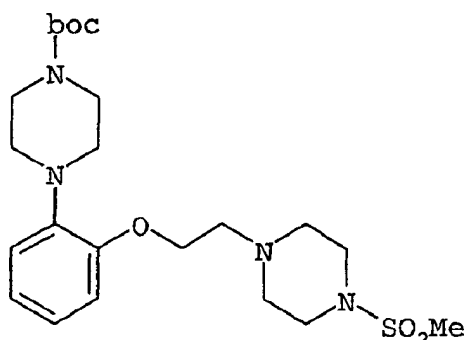
Schritt 2:

[0209] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 1-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)ethanon hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,05-6,95 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,45-1,40 (m, 2H).

Präparation 46A

4-{2-[2-(4-Methansulfonylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 2-(4-Methansulfonylpiperazin-1-yl)ethanol

[0210] Es werden 2-Piperazin-1-yl-ethanol (1,30 g, 1,0 mmol) und Triethylamin (2,8 ml, 2 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und Methansulfonylchlorid (0,78 ml, 1 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie (10 % Methanol in Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (1,0 g, 48 %) gereinigt.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,62-3,75 (m, 2H), 3,23-3,38 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,57-2,74 (m, 6H).

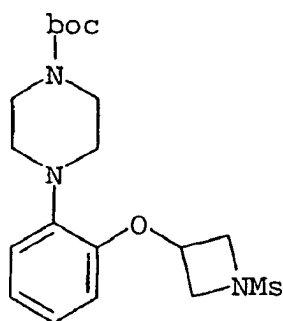
TLC (SiO₂): R_f = 0,16 (5 % Methanol in Ethylacetat).

Schritt 2:

[0211] Die Titelverbindung wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 2-(4-Methansulfonylpiperazin-1-yl)ethanol hergestellt.

Präparation 47A

4-[2-(1-Methansulfonylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 1-Benzhydryl-3-(2-bromphenoxy)azetidin

[0212] Bromphenol (3,8 ml, 32,6 mmol), Benzhydrylazetidinol (7,8 g, 32,6 mmol) und Triphenylphosphin (12,8 g, 28,9 mmol) werden in THF (200 ml) unter Stickstoff gelöst und auf 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (9,7 ml, 48,9 mmol) wird tropfenweise über 30 Minuten zugegeben und das Gemisch wird für etwa 96 Stunden bei RT gerührt. Diethylether (400 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit 5 N Na-OH (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem farblosen Öl konzentriert. Eine Reinigung durch Silicagelchromatographie (4:1 Hexan/Ethylacetat) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (7,0 g, 55 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 4H), 7,11-7,32 (m, 8H), 6,79 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 8,2, 1,3 Hz), 4,78-4,84 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 2H).

Schritt 2: 1-[2-(1-Benzhydrylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin

[0213] 1-Benzhydryl-3-(2-bromphenoxy)azetidin (3,6 g, 9,16 mmol), Piperazin (946 mg, 11 mmol), BI-NAP

(427 mg, 1,38 mmol), Pd₂dba₃ (410 mg, 0,46 mmol) und Natrium-tert-butoxid (1,23 g, 12,8 mmol) werden in Toluol (100 ml) gelöst. Die Lösung wird unter Vakuum entgast und mit Stickstoff durchströmt. Das Gefäß wird unter Stickstoff verschlossen und für etwa 24 Stunden auf 90°C erhitzt. Diethylether (500 ml) wird zugegeben und die Lösung wird durch ein Kissen aus Celite filtriert. Die Lösung wird zu einem orangen Öl konzentriert. Eine Reinigung durch Silicagelchromatographie [1 % NH₃ in Methanol/Ethylacetat (1 l), 5 % NH₃ in Methanol/Ethylacetat (1 l) und 10 % NH₃ in Methanol/Ethylacetat (1 l)] ergibt die Titelverbindung als oranges Pulver (2,0 g, 65 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40-7,43 (m, 4H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 3H), 6,55 (dd, J = 6,5, 1,7 Hz, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,04 (s, 8H), 1,86 (bs, 1H).

Schritt 3: 4-[2-(1-Benzhydrylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0214] 4-[2-(1-Benzhydrylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (610 mg, 1,53 mmol) und Di-tert-butylcarbonat (0,883 g, 4,05 mmol) wird in Dioxan (3 ml) und Wasser (5 ml) bei 0°C gelöst. Natriumbicarbonat (340 mg, 4,05 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 2 Stunden gerührt. Ethylacetat (100 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit H₂O (3 × 20 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Reinigung durch Silicagelchromatographie (Hexan/Ethylacetat 4:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (770 mg, 100 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40-7,43 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 6H), 6,85-6,91 (m, 3H), 6,55-6,58 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 4H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,99-3,02 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

TLC (SiO₂): R_f = 0,90 (1:1 Hexan/Ethylacetat).

Schritt 4: 4-[2-(Azetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0215] 4-[2-(1-Benzhydrylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (750 mg, 1,5 mmol) und Ammoniumformiat (1,8 g, 30 mmol) werden in Methanol (50 ml) bei RT gelöst. Die Lösung wird langsam zu 10 % Palladium auf Kohle (750 mg) in Methanol (20 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für etwa 48 Stunden gerührt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl (380 mg, 60 %) entfernt.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,98-7,04 (m, 3H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,17-5,21 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 12,4, 6,5 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 12,3, 5,0 Hz, 2H), 3,57-3,61 (m, 4H), 2,99-3,02 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Schritt 5:

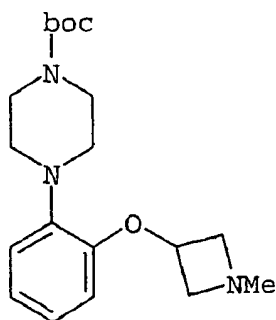
[0216] 4-[2-(Azetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (137 mg, 0,41 mmol) und Triethylamin (97 µl, 0,7 mmol) werden in THF (2 ml) bei 0°C gelöst. Mesitylchlorid (45 µl, 0,57 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird für etwa 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird konzentriert und durch ein Silicagelkissen mit 1:1 Hexan/Ethylacetat filtriert. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl (120 mg, 71 %) isoliert.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,90-7,10 (m, 3H), 6,65-6,75 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 2,97-3,02 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

TLC (SiO₂): R_f = 0,38 (1:1 Hexan/Ethylacetat).

Präparation 48A

4-[2-(1-Methylazetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



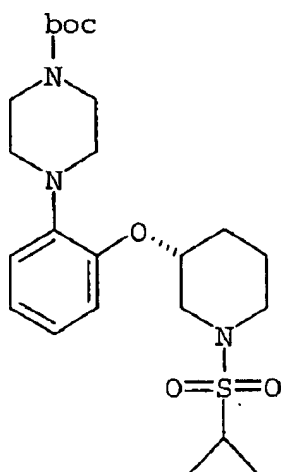
[0217] 4-[2-(Azetidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (Präparation 47A, Schritt 4) (140

mg, 0,42 mmol) wird in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst. Essigsäure (0,15 ml) und Formalin (85 μl , 1,05 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird auf 0°C gekühlt. Natriumtriacetoxyborhydrid (249 mg, 1,17 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird für etwa 16 Stunden gerührt. Methylenchlorid (15 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem NaHCO_3 (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem farblosen Öl (300 mg, 21 %) konzentriert.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,91-6,98 (m, 3H), 6,58-6,61 (m, 1H), 4,72-4,79 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,12-3,17 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Präparation 49A

4-{2-[1-(Propan-2-sulfonyl)piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 4-[2-(1-Benzyloxycarbonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0218] (S)-3-Hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (2,34 g, 8,6 mmol) wird in THF (40 ml) bei Raumtemperatur gelöst. 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (2,4 g, 8,6 mmol) und Triphenylphosphin (2,7 g, 10,32 mmol) wird zugegeben. Diisopropylazodicarboxylat (2,05 ml, 10,32 mmol) wird tropfenweise zu der Lösung gegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt, unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (100 % Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (2,5 g, 55 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30-7,20 (m, 5H), 6,65-6,50 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

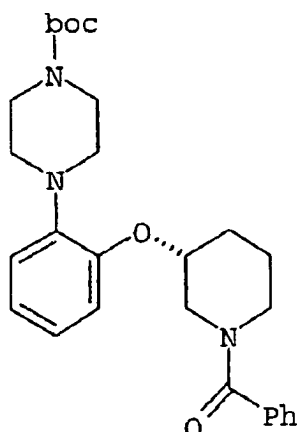
Schritt 2: 4-{2-[1-(Propan-2-sulfonyl)piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0219] 4-[2-(1-Benzyloxycarbonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (2,5 g, 4,7 mmol) wird in Methanol (20 ml) gelöst. Palladium auf Kohle (50 % Wasser, 2,1 g) wird zugegeben. Eine Wasserstoffatmosphäre wird mittels Ballons geschaffen und das Gemisch wird bei RT für etwa 4 Stunden gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration mit Ethylacetat durch ein Kissen aus Celite entfernt. Die Verbindung wird durch die Passage durch ein Silicagelkissen mit einem Gradienten aus 100 % Ethylacetat (200 ml) zu Triethylamin in Ethylacetat (10 %) isoliert. Das isolierte Produkt (0,382 g, 0,96 mmol) wird in Methylenchlorid (10 ml) bei 0°C gelöst und Triethylamin (0,4 ml, 2,9 mmol) wird zugegeben. Isopropylsulfonylchlorid (0,13 ml, 1,15 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird für etwa 30 Minuten auf RT erwärmt und dann unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (75 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (0,39 g, 80 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,25-6,85 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,15-1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,45-1,40 (m, 6H), 1,30-1,25 (m, 5H).

Präparation 50A

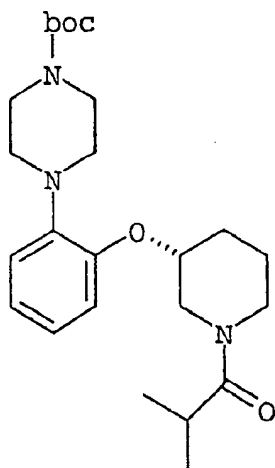
4-[2-(1-Benzoylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0220] 4-[2-(Piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (Präparation 49A) (311 mg, 0,86 mmol) wird in CH_2Cl_2 (15 ml) unter Stickstoff gelöst und auf 0°C gekühlt. Benzoylchlorid (0,3 ml, 2,58 mmol) wird zugegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Triethylamin (0,48 ml, 3,44 mmol). Das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Methylenchlorid (20 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem NaHCO_3 (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff (330 mg, 83 %) gereinigt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,25-7,45 (m, 5H), 6,90-7,10 (m, 3H), 6,82-6,90 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 3,42-3,85 (m, 8H), 2,86-3,20 (m, 4H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,51-1,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). TLC (SiO_2): R_f = 0,2 (1:1 Ethylacetat/Hexan).

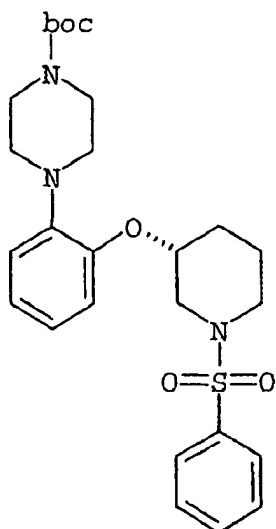
Präparation 51A

4-[2-(1-Isobutyrylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0221] 4-[2-(Piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (Präparation 49A, Schritt 2) (340 mg, 0,94 mmol) wird in CH_2Cl_2 (15 ml) unter Stickstoff gelöst und auf 0°C gekühlt. Isobutyrylchlorid (0,29 ml, 2,82 mmol) wird zugegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Triethylamin (0,52 ml, 3,76 mmol). Das Gemisch wird auf RT erwärmt und für etwa 16 Stunden gerührt. Methylenchlorid (20 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem NaHCO_3 (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird mittels Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:1) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff (322 mg, 80 %) gereinigt. TLC (SiO_2): R_f = 0,42 (1:1 Ethylacetat/Hexan).

4-[2-(1-Benzolsulfonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 4-[2-(1-Benzoyloxycarbonylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

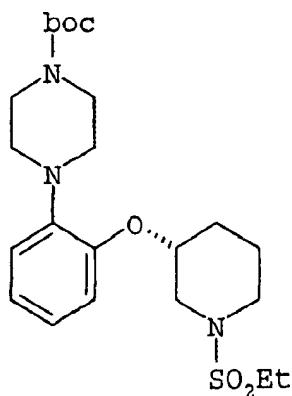
[0222] 3-Hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (2,34 g, 8,6 mmol) wird in THF (40 ml) bei RT gelöst. 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (2,4 g, 8,6 mmol) und Triphenylphosphin (2,7 g, 10,32 mmol) werden zugegeben. Diisopropylazodicarboxylat (2,05 ml, 10,32 mmol) wird tropfenweise zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und dann unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (100 % Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (2,5 g, 55 %) gereinigt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30-7,20 (m, 5H), 6,65-6,50 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Schritt 2:

[0223] Die Verbindung von Schritt 1 (2,5 g, 4,7 mmol) wird in Methanol (20 ml) gelöst. Palladium auf Kohle (50 % Wasser, 2,1 g) wird zugegeben. Eine Wasserstoffatmosphäre wird mittels Ballons aufgebaut und das Gemisch wird bei RT für etwa 4 Stunden gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration mit Ethylacetat durch ein Kissen aus Celite entfernt. Die Verbindung wird durch den Lauf über ein Reinigungskissen mit einem Gradienten von 100 % Ethylacetat (200 ml) zu Triethylamin in Ethylacetat (10 %) isoliert. Das isolierte Produkt (0,36 g, 0,9 mmol) wird in Methylenchlorid (10 ml) bei 0°C gelöst und Triethylamin (0,38 ml, 2,7 mmol) wird zugegeben. Benzolsulfonylchlorid (0,15 ml, 1,1 mmol) wird tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt, unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (75 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (0,400 g, 82 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,95-7,85 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 3H), 6,65-6,50 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Präparation 53A



[0224] Schritt 1: 4-[2-(1-Benzylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester wird mittels der Mitsunobu Bedingung aus 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und (S)-1-Benzylpiperidin-3-ol hergestellt.

Schritt 2: 4-[2-(Piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0225] Eine Lösung der Verbindung aus Schritt 1 (2,07 g, 4,59 mmol) in Ethanol (50 ml) wird mit Palladium auf Kohle (50 Gewichtsprozent mit Wasser, 1,0 g) behandelt und das Gemisch wird auf einer Parrhydrierungsapparatur für etwa 48 Stunden geschüttelt. Die Lösung wird durch Celite filtriert und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung als klares Öl entfernt (1,10 g, 66 %).

^1H NMR (CD_3OD) δ 6,93-7,10 (m, 4H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,52-4,68 (m, 5H), 3,03-3,18 (m, 2H), 2,64-3,02 (m, 6H), 1,77-2,15 (m, 3H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

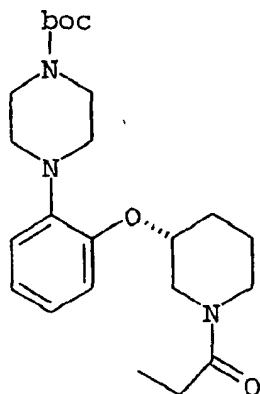
Schritt 3:

[0226] Triethylamin (0,26 g, 2,53 mmol) wird zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 2 (0,37 g, 1,01 mmol) in Methylenchlorid (10 ml)/THF (10 ml) bei -78°C unter Stickstoff gegeben. Methansulfonylchlorid wird tropfenweise zugegeben und die Reaktion kann sich auf RT erwärmen und wird für etwa 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Diethylether (200 ml) verdünnt, filtriert und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel durch Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:1) unter Bildung der Titelverbindung als klares Öl (0,26 g, 56 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,82-7,05 (m, 4H), 4,34-4,50 (m, 1H), 3,73-3,89 (m, 1H), 3,45-3,67 (m, 5H), 2,87-3,24 (m, 8H), 2,03-2,21 (m, 1H), 1,87-2,01 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Präparation 54A

4-[2-(1-Propionylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



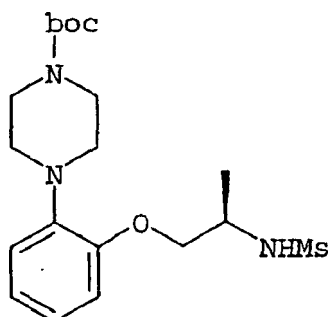
[0227] Propionylchlorid (0,11 g, 1,21 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 4-[2-(Piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (Präparation 53A) (0,37 g, 1,01 mmol) und DIPEA (0,20 g, 1,52 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt und mit Wasser (45 ml) und gesättigtem

wässrigem Natriumbicarbonat (45 ml) und Kochsalzlösung (45 ml) gewaschen, und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:1) unter Bildung der Titelverbindung als klares Öl (0,26 g, 61 %) gereinigt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,81-7,02 (m, 4H), 4,20-4,52 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 6H), 3,25-3,42 (m, 1H), 2,86-3,12 (m, 4H), 2,30-2,47 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,77-2,03 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,01-1,23 (m, 3H).

Präparation 55A

4-[2-(2-Methansulfonylamino)propoxy]phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 4-[2-(2-Aminopropoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0228] 4-[2-(2-Benzyloxycarbonylamino)propoxy]phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (5,7 g, 12,15 mmol) und 10 % nasses Palladium auf Kohle (5,0 g) werden in Methanol (200 ml) bei RT gelöst. Die Lösung wird unter Wasserstoff für etwa 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl (4,2 g, 100 %) entfernt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,89-7,05 (m, 4H), 4,01 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,56-3,86 (m, 6H), 3,36-3,45 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Schritt 2:

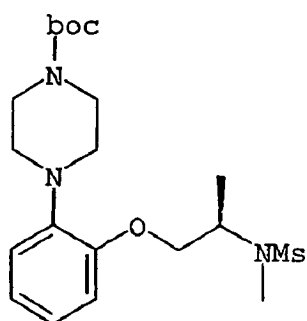
[0229] Die Verbindung von Schritt 1 (750 mg, 2,24 mmol) und Triethylamin (0,52 ml, 3,7 mmol) werden in THF (10 ml) bei 0°C gelöst. Mesitylchlorid (0,24 ml, 3,14 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird für etwa 16 Stunden gerührt. Ethylacetat (50 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem NaHCO_3 (2×10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl (930 mg, 100 %) konzentriert.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,91-7,01 (m, 4H), 6,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,01-4,19 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

TLC (SiO_2): $R_f = 0,80$ (3:1 Ethylacetat/Hexan)

Präparation 56A

4-[2-[2-(Methansulfonylmethylamino)propoxy]phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



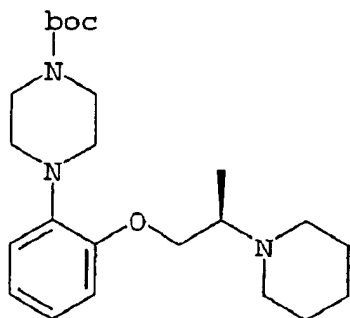
[0230] 4-[2-(2-Methansulfonylamino)propoxy]phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (470 mg, 1,14 mmol) wird in THF (20 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Natriumhydrid (29 mg einer 60 % Dispersion in Öl, 1,2 mmol) wird zugegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Methyljodid (78 μl , 1,25 mmol). Das Ge-

misch wird auf RT erwärmt und für etwa 36 Stunden gerührt. Ethylacetat (20 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigtem NaHCO_3 (5 ml), H_2O (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung als klares Öl (486 mg, 100 %) entfernt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,85-7,03 (m, 4H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,50-3,62 (m, 4H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Präparation 57A

4-[2-(2-Piperidin-1-yl-propoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1: 4-[2-(2-Benzoyloxycarbonylaminopropoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0231] (3-Hydroxy-2-methylpropyl)carbaminsäurebenzylester (5,0 g, 24,0 mmol) wird in THF (175 ml) bei 0°C gelöst. 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (6,7 g, 24,0 mmol) und Triphenylphosphin (7,6 g, 29,0 mmol) werden zugegeben. Diisopropylazodicarboxylat (5,75 ml, 29,0 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das Gemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und mittels Silicagelchromatographie (25 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (5,33 g, 47 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30-7,20 (m, 5H), 7,00-6,80 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,05 (s, 1H).

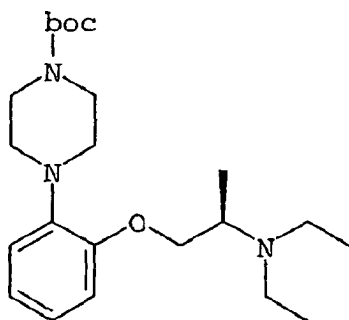
Schritt 2:

[0232] Die Verbindung von Schritt 1 (5,33 g, 11,36 mmol) wird in Methanol (200 ml) gelöst und Palladium auf Kohle (50 % Wasser, 5,0 g) wird dann zugegeben. Eine Wasserstoffatmosphäre wird mittels Ballons aufgebaut und die Reaktion wird bei RT für etwa 4 Stunden gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration mit Ethylacetat (200 ml) durch ein Kissen aus Celite entfernt. Die Verbindung wird isoliert und der Rückstand (1,0 g, 2,13 mmol) wird in Acetonitril (55 ml) gelöst. Kaliumcarbonat (1,18 g, 8,52 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird am Rückfluss erhitzt und dann wird Diiodpentan (0,76 g, 2,34 mmol) in Acetonitril (10 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und auf RT gekühlt, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Die Verbindung wird durch Silicagelchromatographie (1 % Ammoniumhydroxid in Ethylacetat) unter Bildung der Titelverbindung (0,95 g, 83 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,95-6,80 (m, 4H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,75-2,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,45-1,30 (m, 6H), 1,10 (s, 3H).

Präparation 58A

4-[2-(2-Diethylaminopropoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

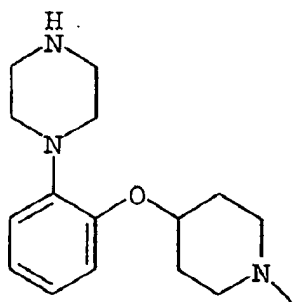


[0233] 4-[2-(2-Aminopropoxy)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,35 g, 0,75 mmol) wird in Methanol (25 ml) gelöst und die Reaktion wird auf 0°C gekühlt. Acetaldehyd (0,363 g, 8,25 mmol) und Natriumtri-acetoxyborhydrid (0,795 g, 3,75 mmol) werden zugegeben. Ein Rückflusskühler wird aufgestellt und der Kolben wird bei RT für etwa 24 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und dann unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung (0,360 g, 90 %) konzentriert.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,95-6,80 (m, 4H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,75-2,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,20-1,15 (m, 4H), 1,10-1,00 (m, 5H).

Präparation 59A

4-[2-(N-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin



Schritt 1: N-Cbz-4-[2-(N-Boc-Piperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin

[0234] Zu einer Lösung aus 4-[2-(N-Boc-Piperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin (1,5 g, 4,1 mmol, 1,0 Äquivalente) in DCM (20 ml) werden Et₃N (0,8 ml, 5,74 mmol, 1,4 Äquivalente), Dicarbonyloxyanhydrid (1,4 g, 4,9 mmol, 1,2 Äquivalente) und DMAP (25 mg, 0,2 mmol, 0,5 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit DCM (100 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Bildung der Titelverbindung (2,03 g, 4,1 mmol, 100 %) konzentriert.
LRMS (Elektrospray): 496,4 (M+1).

Schritt 2: N-Cbz-4-[2-(Piperidin-4-yloxy)phenyl]piperazin

[0235] Zu einer Lösung von Schritt 2 (2,03 g, 4,1 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) und DMS (2 ml) wird TFA (10 ml) gegeben. Nach dem Rühren für etwa 2 Stunden wird die Lösung mit Heptan verdünnt und konzentriert (2x). Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die wässrige Lösung wird mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Das Produkt wird durch SCX Ionenaustauschchromatographie (10 g) gereinigt. Eine weitere Reinigung durch Blitzchromatographie (125 g SiO₂, linearer Gradient, 40 ml/min, 0 %–10 % an 2,0 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ für 20 Minuten und dann 10 % an 2,0 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ für 46 Minuten) ergibt die Titelverbindung (1,05 g, 2,65 mmol, 65 %).
LRMS (Elektrospray): 396,3 (M+1).

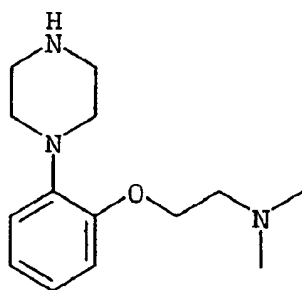
Schritt 3:

[0236] Zu einer Lösung der aus Schritt 2 (1,0 g, 2,5 mmol, 1,0 Äquivalente) erhaltenen Verbindung in EtOH (8 ml) werden Formaldehyd (37 Gewichtsprozent in H₂O, 1,0 ml, 12,5 mmol, 5,0 Äquivalente) und Ameisensäure (0,5 ml, 12,5 mmol, 5,0 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird auf 70°C erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und konzentriert. Eine Reinigung mittels SCX (10 g) Ionenaustauschchromatographie ergibt die Cbz geschützte Titelverbindung (1,0 g, 2,44 mmol, 98 %). LRMS (Elektrospray): 410,1 (M+1).

[0237] Schritt 4: Zu einer Lösung der oben hergestellten Cbz-geschützten Titelverbindung (480 mg, 1,17 mmol, 1,0 Äqu.) in IPA (15 ml) werden 10 % Palladium auf Kohle (96 mg, 20 Gewichtsprozent) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT unter H₂ (1 atm) über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch ein Celitekissen filtriert und unter Bildung der schließlichen Verbindung (315 mg, 1,14 mmol, 98 %) konzentriert. LRMS (Elektrospray): 276,1 (M+1).

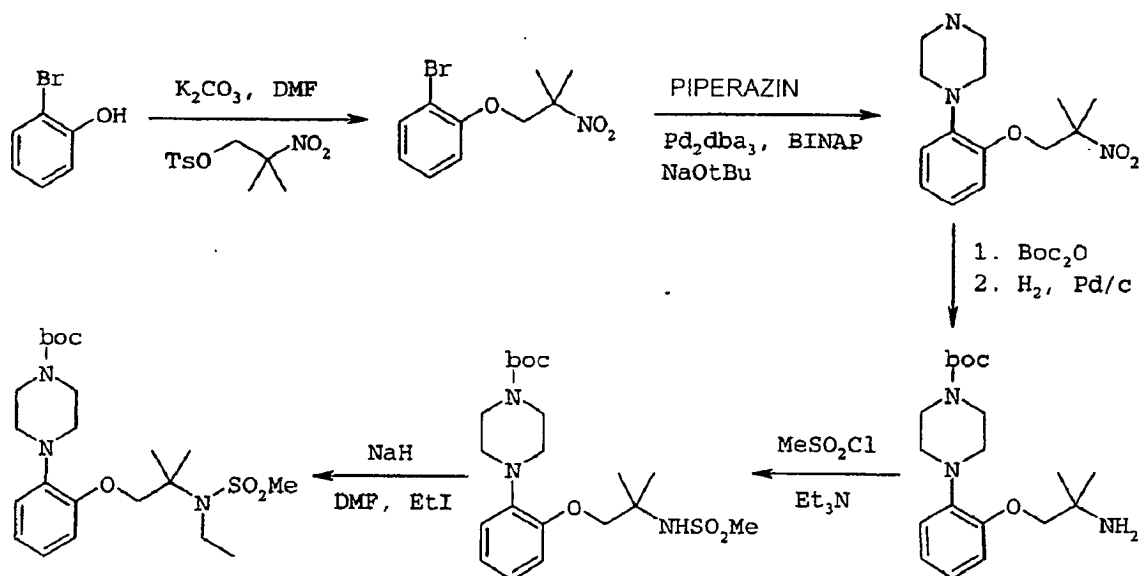
Präparation 60A

Dimethyl-[2-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)ethyl]amin



[0238] Zu einer Lösung aus 1-Boc-4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin (300 mg, 1,08 mmol), 2-Dimethylaminoethylchloridhydrochlorid (233 mg, 1,62 mmol), K₂CO₃ (450 mg, 3,26 mmol) und KI (357 mg, 2,15 mmol) in DMF (10 ml) wird 18-Kronen-6 (1,42 g, 5,37 mmol) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht wird Wasser zugegeben und die Lösung wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Extrakte werden zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird auf eine 10 g SCX Ionenaustauschsäule die mit MeOH äquilibriert ist, gegeben. Die Säule wird mit 20 ml MeOH, 20 ml an 0,2 M NH₃ in MeOH und 20 ml an 2 M NH₃ in MeOH gewaschen. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und zu einem Öl konzentriert. Zu einer Lösung des Öls in MeOH (2 ml) wird 1 M HCl (6 ml) in Et₂O gegeben. Nach dem Rühren über Nacht wird die Lösung zu einem Öl unter Bildung der Titelverbindung konzentriert. MS: 250,2 (M+1).

N-Boc-4-{2-[2-Ethylmethansulfonylamino)-2-methylpropoxy]phenyl}piperazin



Schritt 1:

[0239] Zu einer Lösung aus N-Boc-1-[2-(2-Methyl-2-nitropropoxy)phenyl]piperazin (1,22 g) in 50 ml DMF wird K_2CO_3 (3,5 g, 25 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für etwa eine Stunde wird 2-Methyl-2-nitropropyl-p-toluolsulfonat (3 g, 11 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei 100°C wird die Lösung auf RT gekühlt und mit EtOAc verdünnt. Das Gemisch wird mit Wasser (2x) und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Eine Reinigung mittels Silicagelchromatographie (4 × 20 cm SiO_2 , 10 bis 20 % EtOAc/Hexan, über 45 Minuten bei 35 ml/min) ergibt etwa 2,43 g, (8,86 mmol, 89 %) an 1-Brom-2-(2-methyl-2-nitropropoxy)benzol als weissen Feststoff. GCMS (EI): 273 [M].

Schritt 2:

[0240] Eine Lösung aus 1-Brom-2-(2-methyl-2-nitropropoxy)benzol (2,30 g, 8,4 mmol), Piperazin (1,8 g, 20 mmol), Pd_2dba_2 (384 mg, 0,4 mmol), BINAP (784 mg, 1,26 mmol) und NaOtBu (1,13 g, 12 mmol) in 34 ml Toluol wird für 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Lösung wird konzentriert, in CH_2Cl_2 gelöst und durch Celite filtriert. Eine Reinigung durch Silicagelchromatographie (4 × 20 cm SiO_2 , 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 2 M NH_3 in MeOH/ CH_2Cl_2 Stufengradient, 12 min jeweils bei 35 ml/min) ergibt 1,72 g (6,15 mmol, 73 %) an 1-[2-(2-Methyl-2-nitropropoxy)phenyl]piperazin als gelbes Öl. LRMS (Elektrospray): 280,1 [M+1].

Schritt 3:

[0241] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 2 (1,68 g, 6,01 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol), Et_3N (1,84 ml, 13,2 mmol) in 60 ml CH_2Cl_2 wird Boc_2O (1,44 g, 6,60 mmol) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht wird die Lösung mit 1 M HCl, Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung von etwa 2,0 g (5,28 mmol, 88 %) an N-Boc-1-[2-(2-Methyl-2-nitropropoxy)phenyl]piperazin als gelbes Öl konzentriert. LRMS (Elektrospray): 380,2 [M+1].

Schritt 4:

[0242] Zu einer Lösung aus N-Boc-1-[2-(2-Methyl-2-nitropropoxy)phenyl]piperazin (1,22 g, 3,22 mmol) und Ammoniumformiat (2,0 g, 32 mmol) in 15 ml MeOH und 5 ml THF wird 10 % Pd/C (500 mg) gegeben. Nach dem Rühren für etwa 3 Tage unter 60 psi an H_2 wird die Lösung durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die wässrige Lösung wird mit EtO-Ac (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4), fil-

triert und unter Bildung von etwa 1,17 g (3,35 mmol, 100 %) an N-Boc-4-[2-(2-Amino-2-methylpropoxy)phenyl]piperazin als nicht ganz weißer Feststoff konzentriert.
LRMS (Elektrospray): 350,2 [M+1].

Schritt 5:

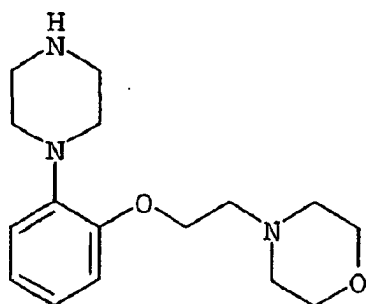
[0243] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 4 (175 mg, 0,5 mmol) und Et₃N (210 µl, 1,5 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ bei 0°C wird MsCl (41 µl, 0,53 mmol) in bei 10 µl Schritten zugegeben, bis das Ausgangsmaterial gemäß TLC nicht mehr länger vorhanden ist. Das Gemisch wird mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gestoppt, mit EtOAc verdünnt und mit 1 M HCl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Bildung von etwa 155 mg (0,36 mmol, 73 %) an N-Boc-4-[2-(2-Methansulfonylamino-2-methylpropoxy)phenyl]piperazin als gelber Feststoff konzentriert.
LRMS (Elektrospray): 428,1 [M+1].

Schritt 6:

[0244] Zu einer Lösung aus N-Boc-4-[2-(2-Methansulfonylamino-2-methylpropoxy)phenyl]piperazin (197 mg, 0,46 mmol) in 4 ml DMF wird NaH (55 mg einer 60 % Dispersion in Öl, 1,38 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für etwa 30 Minuten wird EtI (550 µl, 6,88 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren bei 45°C für etwa eine Stunde wird das Gemisch mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Das Material wird mit 0,36 mmol des rohen Materials von der vorherigen Reaktion vereinigt und mittels Silicagelchromatographie (35 g SiO₂, 10 bis 30 % EtOAc/Hexan, über 30 Minuten bei 35 ml/min) unter Bildung von etwa 323 mg (0,71 mmol, 86 % vereinigte Ausbeute) der Titelverbindung gereinigt.
LRMS (Elektrospray): 456,2 [M+1].

Präparation 62A

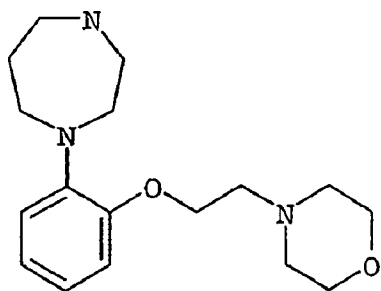
4-[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]piperazin



[0245] Zu einer Lösung aus 2-Bromphenol (50 g, 0,289 mol), K₂CO₃ (175 g, 1,27 mol) und DMF (1500 ml) wird Chlorethylmorpholin-HCl (59 g, 0,317 mol) gegeben. Nach dem Rühren für etwa 4 Stunden bei 100°C wird 2-Bromphenol (4 g, 0,023 mol) zugegeben. Nach dem Rühren für etwa 3 Stunden bei 100°C wird die Lösung auf RT gekühlt und mit 4 l EtOAc verdünnt. Die Lösung wird mit Wasser, 5 M NaOH, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Bildung von etwa 78 g (0,273 mol, 94 %) eines farblosen Öls konzentriert. Das Produkt wird mit Piperazin unter Buchwald Bedingung unter Bildung der Titelverbindung gekuppelt.
LRMS (Elektrospray): 292,29 [M+1].

Präparation 63A

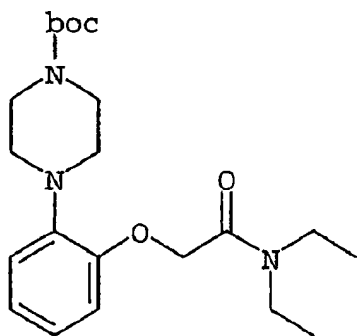
1.[2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]-[1,4]diazepan



[0246] Die Titelverbindung wird auf ähnliche Weise zu Präparation 63A hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-[2-(2-Bromphenoxyethyl)morpholin an Homopiperazin gekuppelt wird.

Präparation 64A

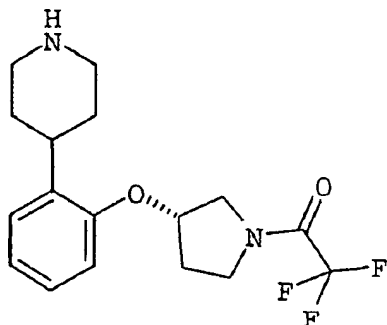
4-(2-Diethylcarbamoylmethoxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0247] 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (500 mg, 1,8 mmol) wird in DMF (2 ml) gelöst und Natriumhydrid (1,98 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 10 Minuten gerührt und 2-Chlor-N,N-diethylacetamid (269 mg, 1,8 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird konzentriert und von den Schutzgruppen befreit und dann unter Bildung von etwa 395 mg der Titelverbindung als klares Öl (75 %) chromatographiert.
MS gefunden: 292,2.

Präparation 65A

2,2,2-Trifluor-1-[3-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]ethanon



Schritt 1: 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0248] 4-Trifluormethansulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester [Synthesis 1991 (11), 993–995, 8,2 g, 24,7 mmol], Bis(pinacolat)diboran (6,93 g, 27,3 mmol), Dichlor(1,1-bisdiphenylphosphino)(ferrocen)Pd(II)dichlormethanaddukt (0,54 g, 0,738 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (0,410 g,

0,738 mmol) und Kaliumacetat (6,6 g, 66,8 mmol) werden in Dioxan (150 ml) gemischt und entgast. Das Gemisch wird für etwa 4 Stunden auf 80°C erhitzt und dann bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit CH₂Cl₂ verdünnt, durch Celite filtriert und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wird auf Silica durch Elution mit 1:3 Ethylacetat/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (6,5 g) chromatographiert.
MS: 310 (M+1).

Schritt 2: 4-{2-[1-(2,2,2-Trifluoracetyl)-S-pyrrolidin-3-yloxy]phenyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0249] 1-[3-(2-Bromphenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]-2,2,2-trifluorethanon (1,19 g, 3,52 mmol), die Verbindung von Schritt 1 (1,31 g, 4,22 mmol), Kaliumcarbonat (1,46 g, 10,56 mmol) und Dichlor(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen)palladium(II)dichlormethanaddukt (154 mg, 0,22 mmol) werden vereinigt und in DMF (12 ml) gegeben, entgast und für etwa 16 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und mit DCM (100 ml) verdünnt. Das Gemisch wird über Celite filtriert und DCM wird unter Vakuum entfernt. Das Gemisch wird zwischen 500 ml 1/1 EtOAc/Hexan und 300 ml Wasser aufgeteilt und die wässrige Phase wird mit (200 ml) an 1/1 EtOAc/Hexan gewaschen. Die organische Phase wird mit Wasser (200 ml) gewaschen, konzentriert und auf Silicagel unter Bildung des Produkts (486 mg, 31 %) als gelbes Öl chromatographiert.

Schritt 3: N-Boc-2,2,2-Trifluor-1-[3-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)-S-pyrrolidin-1-yl]ethanon

[0250] Die Verbindung von Schritt 2 (486 mg, 1,10 mmol) wird zu einer Aufschlämmung aus Pt/C 10 (500 mg) in das Lösemittelsystem (EtOAc/IPA 50 ml) gegeben. Das Gemisch wird auf 50 psi Wasserstoff für 2 Tage unter Druck gesetzt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und unter Bildung eines klaren Öls (467 mg, 96 %) konzentriert.

MS gefunden: 343,2.

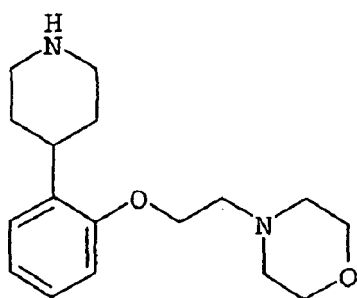
Schritt 4:

[0251] Die Verbindung von Schritt 3 (467 mg, 1,06 mmol) wird in das Lösemittelsystem (TFA/DCM 1/1 10 ml) gegeben und für etwa 3 Stunden bei RT gerührt. Das Gemisch wird mit Natriumbicarbonatlösung gestoppt und extrahiert und die organische Phase wird unter Bildung von etwa 286 mg der Titelverbindung (84 %) konzentriert.

MS gefunden: 343,2 (M+1).

Präparation 66A

4-[2-(2-Piperidin-4-ylphenoxy)ethyl]morpholin

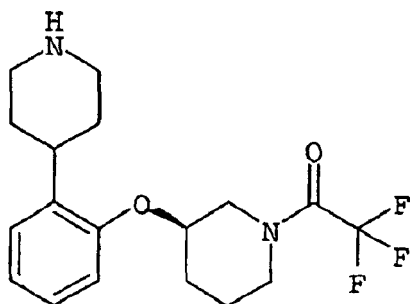


[0252] Die Titelverbindung wird im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren zu dem in Präparation 65A beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester mit 1-[3-(2-Bromphenoxy)morpholin-1-yl]ethanon gekuppelt wird.

MS gefunden: 291,2.

Präparation 67A

2,2,2-Trifluor-1-[3-(2R-piperidin-4-yl-phenoxy)piperidin-1-yl]ethanon

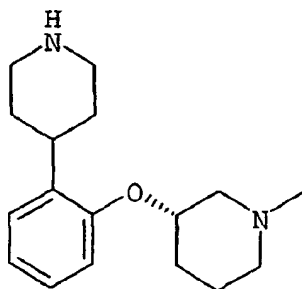


[0253] Die Titelverbindung wird im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren zu dem in Präparation 65A beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester mit 1-[3-(2-Iodphenoxy)-1-R-methylpiperidin-1-yl]-2,2,2-trifluorethanon gekuppelt wird.

MS gefunden: 357,1.

Präparation 68A

1-[2-(1-Methyl-S-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperidin

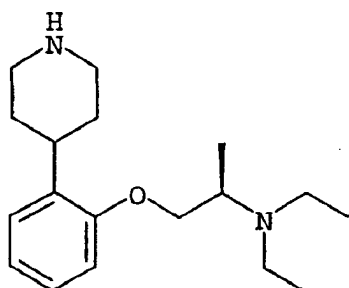


[0254] Die Titelverbindung wird im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren zu dem in Präparation 65A beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester mit 3-(2-Bromphenoxy)-1-S-methylpiperidin gekuppelt wird.

MS gefunden: 375,2.

Präparation 69A

Diethyl-[1-methyl-2-(2-piperidin-4-yl-phenoxy)ethyl]amin



[0255] Die Titelverbindung wird im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren zu dem in Präparation 65A beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, dass 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxoborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert-butylester mit [2-(2-Bromphenoxy)-1-methylethyl]diethylamin gekuppelt wird.

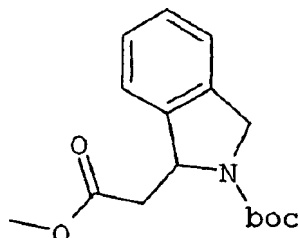
MS: 291 (M+1).

C Domänen-Präparationen

[0256] Die geschützten Aminosäurederivate die den B und C Domänen entsprechen sind in vielen Fällen im Handel erhältlich. Andere geschützte Aminosäurederivate können gemäß bekannter Literaturverfahren (Siehe R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Aminoacids*, Pergamon Press: Oxford, 1989) hergestellt werden. Im Folgenden wird die Herstellung der C-Domänen gezeigt.

Präparation 1C

1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester



Schritt A: (2-Brombenzyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0257] Zu einem Gemisch aus 125,0 g (561,8 mmol) an 2-Brombenzylaminhydrochlorid und 170,7 g (1236,0 mmol) Kaliumcarbonat in 300 ml an 50 % THF/Wasser werden 134,9 g (618,0 mmol) an Di-tert-Butyldicarbonat in vier Portionen über 20 Minuten gegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 16 Stunden gerührt und dann mit 300 ml Ethylacetat und 300 ml Wasser verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird jeweils dreimal mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatportionen werden einmal mit 250 ml an 10 % wässrigem Natriumbisulfat gewaschen. Die organische Portion wird getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter Bildung von etwa 161 g der Schritt A Verbindung zur Trockne konzentriert.

Schritt B: 3-[2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl]arylsäuremethylester

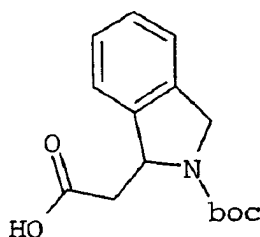
[0258] Zu einer Verbindung von Schritt A (161,0 g, 561,8 mmol) in DMF (800 ml) werden Methylacrylat (58,0 g, 674,2 mmol), TEA (170,5 g, 1685,4 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (7,9 g, 11,2 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 32 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 1000 ml EtOAc verdünnt und mit 10 % wässrigem Natriumbisulfat gewaschen. Die wässrige Portion wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in einer kleinen Menge an DCM gelöst und durch 7 Inch Silicagel in einer 2 l Glasnutsche unter Elution mit 25 % EtOAc/Hexan filtriert. Der Eluent wird zur Trockne konzentriert und aus EtOAc/Hexan unter Bildung von etwa 116,9 g (71 %) der Schritt B Verbindung umkristallisiert.

Schritt C:

[0259] Zu einer 0°C Lösung aus dem Material von Schritt B (116,9 g, 401,2 mmol) in DCM (800 ml) werden 200 ml TFA tropfenweise über 15 Minuten gegeben. Nach der Entfernung des Kühlbades wird das Gemisch für etwa 2,5 Stunden gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 500 ml DCM gelöst und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat wird langsam zugegeben bis das Gemisch leicht basisch ist. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 800 ml DCM gelöst und DIPEA (57,0 g, 441,4 mmol) wird zugegeben. Zu dem Gemisch wird Di-tert-Butyldicarbonat (96,3 g, 441,4 mmol) in fünf Portionen über 45 Minuten gegeben und dann bei RT für 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 10 % wässrigem Natriumbisulfat gewaschen und die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in kleinen Mengen an DCM gelöst und durch 7 Inch Silicagel unter Elution mit 25 % EtOAc/Hexan in einer 2 l Glasnutsche filtriert. Der Eluent wird zur Trockne konzentriert und die Enantiomere werden durch Chiralchromatographie getrennt. Das zuerst eluierende Isomer wird als Isomer Nr. 1 markiert und das als zweites eluierende Isomer wird als Isomer Nr. 2 markiert, was etwa 52,6 g (45 %) der schließlichen Verbindung (Isomer 2) ergibt.
EIS-MS 292 [M+1].

Präparation 2C

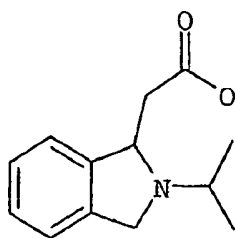
1-Carboxymethyl-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäure-tert-butylester



[0260] Zu 1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäure-tert-butylester (52,6 g, 180,5 mmol) in MeOH (500 ml) wird 1 N NaOH (199 ml, 199,0 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 48 Stunden gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in Wasser (300 ml) gelöst und mit Diethylether (2x) extrahiert. Die wässrige Portion wird mit 10 % wässrigem Natriumbisulfat auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von 49,8 g der schließlichen Verbindung (99 %) zur Trockne konzentriert. EIS-MS 276 [M-1]

Präparation 3C

(2-Isopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure



Schritt A: (2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

[0261] Zu der in Präparation C1 (11,75 g, 40,41 mmol) in DCM (50 ml) hergestellten Präparation C1 wird TFA (50 ml) tropfenweise gegeben. Nach etwa 2 Stunden wird das Gemisch zur Trockne konzentriert und der entstehende Rückstand wird zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml) und EtOAc (300 ml) aufgeteilt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (4 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Extrakte werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von etwa 3,97 g (51 %) zur Trockne konzentriert.

Schritt B: (2-Isopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

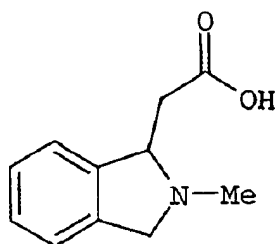
[0262] Zu der aus Schritt A (0,50 g, 2,61 mmol) in Dichlorethan (46 ml) erhaltenen Verbindung werden Aceton (1,76 ml, 24,01 mmol) und Natriumtriaceoxyborhydrid (2,48 g, 11,74 mmol) gegeben. Nach 6 Stunden wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt und die organische Portion wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von etwa 0,60 g (99 %) zur Trockne konzentriert. EIS-MS 235 [M+1].

Schritt C:

[0263] Zu der Verbindung von Schritt B (0,53 g, 2,30 mmol) in MeOH (5,1 ml) wird 1,0 N NaOH (2,53 ml, 2,53 mmol) gegeben. Nach zwei Tagen wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mit 1,0 N HCl und Wasser verdünnt und wird auf eine starke Kationenaustauschersäule gegeben. Das Harz wird mit Wasser, THF/Wasser (1:1) und dann Wasser gewaschen. Das Produkt wird vom Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Der Eluent wird unter Bildung von etwa 0,43 g (85 %) der schließlichen Verbindung zur Trockne konzentriert. EIS-MS 220 [M+1].

Präparation 4C

(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure



Schritt A: (2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

[0264] Die Verbindung von Präparation C1 wird mit TFA auf ähnliche Weise zu Präparation 3C von Schritt A von den Schutzgruppen befreit. Zu der von den Schutzgruppen befreiten Verbindung (0,50 g, 2,61 mmol) in Dichlorethan (46 ml) werden 37 % wässrige Formaldehydlösung (1,80 ml, 24,01 mmol) und Natriumtriacetoxymethylhydrid (2,48 g, 11,74 mmol) gegeben. Nach 3 Tagen wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten DCM Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 100 % EtOAc) unter Bildung von etwa 0,43 g (79 %) des alkylierten Isoindols gereinigt.

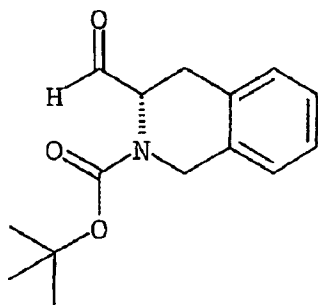
EIS-MS 206 [M+1]

Schritt B:

[0265] Zu der Verbindung von Schritt A (0,34 g, 1,66 mmol) in MeOH (3,7 ml) wird 1,0 N NaOH (1,82 ml, 1,82 mmol) gegeben. Nach 2 Tagen wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mit 1,0 N HCl und Wasser verdünnt und wird dann auf ein starkes Kationenaustauscherharz gegeben. Das Harz wird mit Wasser, THF/Wasser (1:1) und Wasser gewaschen und das Produkt wird aus dem Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Der Eluent wird unter Bildung von etwa 0,31 g (98 %) der schließlichen Verbindung zur Trockne konzentriert.

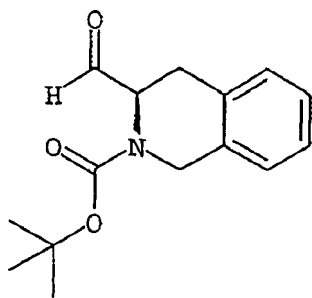
EIS-MS 192 [M+1].

Präparation 5C



[0266] Die obige Verbindung wird aus Boc-L-Tic-OH wie in Präparation 6C unten beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, dass das Weinrebamid durch ein ähnliches Verfahren zu dem in Synthesis, 676, 1983 beschriebenen, hergestellt wird.

Präparation 6C



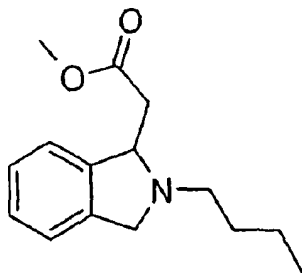
[0267] Boc-D-Tic-OH (14,9 g, 53,7 mmol), Methoxymethylaminhydrochlorid (5,24 g, 53,7 mmol), EDC (11,3 g, 59,1 mmol), HOBT (7,98 g, 59,1 mmol), DIEA (9,83 ml, 59,1 mmol) und THF (500 ml) werden vereinigt und das entstehende Gemisch wird für etwa 18 Stunden bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Das entstehende Gemisch wird mit 1 M HCl, gesättigtem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, und dann durch Filtration durch ein Phasentrennpapier getrocknet. Die Entfernung des Lösemittels ergibt einen Rückstand, der auf Silicagel mittels (1:1 Ethylacetat/Hexan) unter Bildung von etwa 12,3 g an Boc-D-Tic-NMeOMe (Weinrebamid) chromatographiert wird.

[0268] Lithiumaluminiumhydrid (1,0 M in THF, 5,1 ml, 5,00 mmol) wird langsam zu dem oben hergestellten Weinrebamid (1,28 g, 4,00 mmol) in THF (35 ml) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für etwa 15 Minuten gerührt. Wässriges KHSO_4 (970 mg in 20 ml H_2O) wird langsam gefolgt von Diethylether zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit wässriger 1 M HCl, gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, das dann über Na_2SO_4 getrocknet wird. Eine Entfernung des Lösemittels ergibt etwa 780 mg der schließlichen Verbindung.

MS: MH^+ 262.

Präparation 7C

(2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäuremethylester

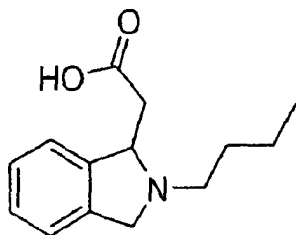


[0269] Die Verbindung von Präparation C1 wird mit TFA auf ähnliche Weise zu Präparation 3C von Schritt A von den Schutzgruppen befreit. Zu der von den Schutzgruppen befreiten Verbindung (0,50 g, 2,61 mmol) und Butyraldehyd (2,16 ml, 24,01 mmol) in Dichlorethan (46 ml) wird Natriumtriacetoxyborhydrid (2,48 g, 11,74 mmol) gegeben. Nach der Umsetzung für etwa 3 Stunden wird das Gemisch mit 1,0 N NaOH (100 ml) verdünnt und aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 75 ml) extrahiert. Die DCM Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck unter Bildung eines braunen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird durch Silicagelchromatographie (Eluent: Ethylacetat/Hexan (1:3)) gereinigt. Die gereinigten Fraktionen werden vereinigt und unter Bildung der Titelverbindung als braunes Öl konzentriert. (0,51 g, 77 %).

MS ES 249,2 (M+H).

Präparation 8C

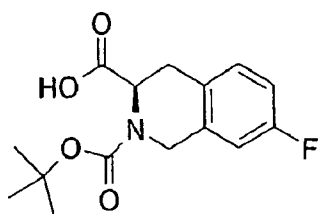
(2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)essigsäure



[0270] Zu einer Lösung die die Verbindung 7C (0,47 g, 1,89 mmol) in Methanol (4,2 ml) enthält, wird 1,0 N NaOH (2,08 ml, 2,08 mmol) gegeben. Nach der Umsetzung für etwa 2 Stunden wird die Lösung unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird mit 1,0 N HCl verdünnt und Wasser wird auf ein starkes Kationenaustauscherharz gegeben. Das Harz wird mit Wasser und THF/Wasser (1:1) gewaschen und das Produkt wird aus dem Harz mit Pyridin/Wasser (1:9) eluiert. Die Pyridinwaschlösungen werden unter verringertem Druck konzentriert und mit Aceton unter Bildung der Titelverbindung als braune Feststoffe (0,28 g, 64 %) azeotrop destilliert.

MS ES 234,9 (M+H).

Präparation 9C



Schritt A:

[0271] Zu einer Lösung aus N-Boc-4-Fluor-D-Phe (2,37 g, 8,366 mmol) in Methanol werden 3 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss über Nacht erhitzt und dann im Vakuum konzentriert.

MS (M+1) 198,1

Schritt B:

[0272] Zu einem eisgekühlten Gemisch aus 1,65 g (8,367 mmol) der Verbindung von Schritt A, werden 1,353 ml Pyridin und Ethylchlorformiat (0,848 ml, 8,869 mmol) langsam unter Rühren für etwa 30 Minuten gegeben, wobei sich ein weißer Feststoff bildet. Das Gemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigte organische Lösung wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum unter Bildung von etwa 2,17 g eines gelben Öls (96 %) konzentriert.

MS M+1 270,1.

Schritt C:

[0273] Eine Gemisch, das 2,17 g (8,06 mmol) der Verbindung von Schritt B, Paraformaldehyd (0,254 g, 8,46 mmol) und 10 ml einer 3:1 Eisessig/konz. Schwefelsäure enthält wird bei RT für etwa 48 Stunden gerührt. Das Gemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte EtOAc Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das gewünschte Produkt wird durch Säulenchromatographie unter Elution mit 25 EtOAc in Hexan unter Bildung von etwa 1,31 g (58 %) eines farblosen Öls gereinigt.

MS: M+1 282,1

Schritt D:

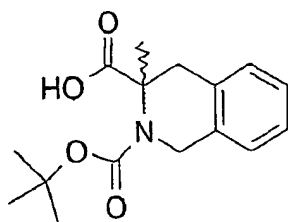
[0274] Eine Lösung von 1,31 g (4,656 mmol) des Materials von Schritt C in 20 ml an 5 N HCl wird am Rück-

fluss für etwa 24 Stunden erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert. Der entstehende weiße Feststoff wird mit Ether unter Bildung von etwa 0,87 g (81 %) gewaschen.
MS M+1 196,1.

Schritt E:

[0275] Zu einer Lösung aus 0,87 g (3,755 mmol) des Materials von Schritt D in 20 ml 1:1 Dioxan/Wasser werden Di-t-Butyldicarbonat (0,901 g, 4,131 mmol) und 2,355 ml (16,90 mmol) TEA gegeben. Das Gemisch kann bei RT über Nacht rühren. Das Gemisch wird mit EtOAc verdünnt und die abgetrennte wässrige Phase wird mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum unter Bildung von etwa 0,64 g (58 %) der schließlichen Verbindung konzentriert.
MS M-1 294,1.

Präparation 10C



Schritt A:

[0276] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt A und 1,0 g (5,58 mmol) an α -Methyl-DL-phenylalanin, werden etwa 1,4 g des Esters hergestellt.
MS M+1 194,1

Schritt B:

[0277] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt B und 1,08 g (5,59 mmol) des Materials von Schritt A, werden etwa 1,48 g (100 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 266,1

Schritt C:

[0278] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt C und 1,48 g (5,59 mmol) des Materials von Schritt B, werden etwa 1,55 g (100 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 278,1

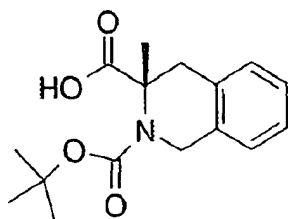
Schritt D:

[0279] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt D und 1,55 g (5,59 mmol) des Materials von Schritt C, werden etwa 1,33 g des Produkts hergestellt.
MS M+1 192,1

Schritt E:

[0280] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt E und 1,33 g (5,84 mmol) des Materials von Schritt D, werden etwa 1,70 g (100 %) der schließlichen Verbindung hergestellt.
MS M+1 292,2.

Präparation 11C



Schritt A:

[0281] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt A und 2,0 g (11,16 mmol) α -Methyl-D-phenylalanin werden etwa 2,15 g des Esters hergestellt.
MS M+1 194,1.

Schritt B:

[0282] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt B und 2,15 g (11,16 mmol) des Materials von Schritt A, werden etwa 1,46 g (49 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 266,1

Schritt C:

[0283] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt C und 1,46 g (5,503 mmol) des Materials von Schritt B, werden etwa 0,74 g (48 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 278,1.

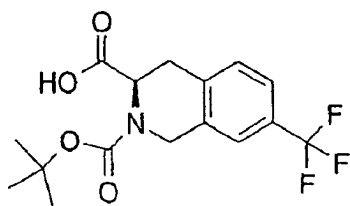
Schritt D:

[0284] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt D und 0,74 g (2,67 mmol) des Materials von Schritt C, werden etwa 0,54 g (89 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 192,1.

Schritt E:

[0285] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt E und 0,54 g (2,37 mmol) des Materials von Schritt D, werden etwa 0,54 g (78 %) der schließlichen Verbindung hergestellt.
MS M+1 292,2.

Präparation 12C



Schritt A:

[0286] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt A und 0,65 g (1,95 mmol) N-Boc-4-Trifluormethyl-D-phenylalanin werden etwa 0,48 g des Esters hergestellt.
MS M+1 248,0.

Schritt B:

[0287] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt B und 0,48 g (1,95 mmol) des Materials von Schritt A, werden etwa 0,60 g (96 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 320,1

Schritt C:

[0288] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt C und 0,6 g (1,879 mmol) des Materials von Schritt B, werden etwa 0,37 g (59 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 332,1.

Schritt D:

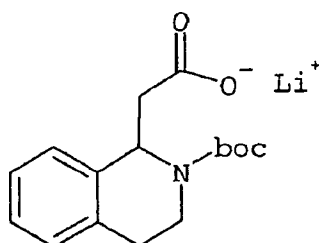
[0289] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt D und 0,37 g (1,117 mmol) des Materials von Schritt C, werden etwa 0,11 g (35 %) des Produkts hergestellt.
MS M+1 246,1.

Schritt E:

[0290] Gemäß dem Verfahren von Präparation 28C, Schritt E und 1,11 g (0,391 mmol) des Materials von Schritt D, werden etwa 0,234 g (>100 %) der schließlichen Verbindung hergestellt.
MS M-1 344,1.

Präparation 13C

Lithium-(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)acetat



Schritt 1: (1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

[0291] Zu einer Lösung aus 100,4 g (52 mmol) an Boc-Tetrahydroisochinolin-1-essigsäure (100,4 g, 520,0 mmol) in 200 ml Methanol werden 400 ml an 2,3 M HCl in Methanol gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung von etwa 109,5 g (100 %) der Titelverbindung konzentriert.
EIS-MS: 206 (M+1).

Schritt 2: 1-Methoxycarbonylmethyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

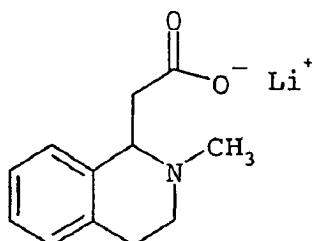
[0292] Zu einer 0°C Lösung des Materials von Schritt 1 (50,5 g, 240,0 mmol) in 250 ml trockenem THF wird Di-tert-butylidicarbonat (59,3 g, 270,0 mmol) in 50 ml tropfenweise gegeben. Nach dem Rühren für etwa 45 Minuten wird das Gemisch im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands ergibt beide Enantiomere der Titelverbindung.
EIS-MS: 306 (M+1).

Schritt 3:

[0293] Zu einer Lösung des Materials von Schritt 2 (10,2 g, 33,4 mmol) in 220 ml Dioxan wird eine Lösung aus Lithiumhydroxidmonohydrat (1,67 g, 39,8 mmol) in 110 ml Wasser portionsweise gegeben, um die Temperatur unter 30°C zu halten. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden gerührt und im Vakuum unter Bildung von etwa 11,2 g der schließlichen Verbindung konzentriert.
EIS-MS: 292 (M+1).

Präparation 14C

Lithium-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)acetat



Schritt 1: (1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

[0294] Das Material von Präparation 13C Schritt 2 (9,98 g, 32,7 mmol) wird mit 500 ml kaltem 4 M HCl/Dioxan gemischt und bei RT für etwa eine Stunde gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und dann mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Portion wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum unter Bildung von etwa 6,9 g (100 %) der Titelverbindung konzentriert.
EIS-MS: 206 (M+1).

Schritt 2: (2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)essigsäuremethylester

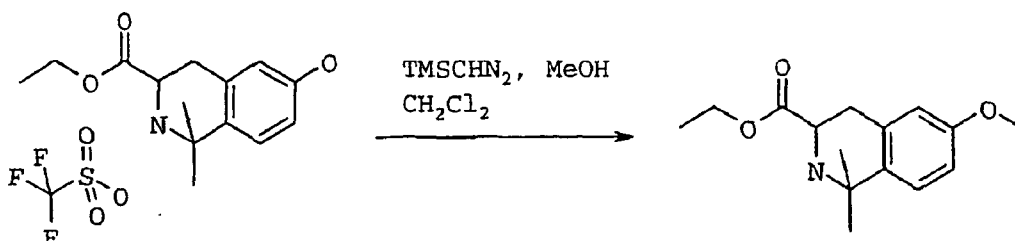
[0295] Zu einer Lösung des Materials von Schritt 1 (6,71 g, 32,0 mmol) in 175 ml Dichlorethan wird 37 wässriges Formaldehyd (22,6 ml, 300 mmol) gegeben. Nach etwa 10 Minuten wird Natriumtriacetoxyborhydrid (31,2 g, 147,0 mmol) in 2 oder 3 g Portionen mit leichter Kühlung zur Aufrechterhaltung der Umgebungstemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden gerührt und DCM und Wasser werden zugegeben. Das Gemisch wird mit 5 N Natriumhydroxid auf pH 9–10 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert. Eine Chromatographie (Silicagel, 5 % (2 N Ammoniak in Methanol)/DCM) des Rückstands ergibt etwa 6,9 g (96 %) der Titelverbindung.
EIS-MS: 220 (M+1).

Schritt 3:

[0296] Zu einer Lösung des Materials von Schritt 2 (4,45 g, 18,9 mmol) in 120 ml Dioxan wird Lithiumhydroxidmonohydrat (1,02 g, 22,7 mmol) in 65 ml Wasser in Portionen gegeben um die Temperatur unter 30°C zu halten. Nach etwa 16 h wird das Gemisch im Vakuum unter Bildung von etwa 8,12 g der schließlichen Verbindung konzentriert.
EIS-MS: 206 (M+1).

Präparation 15C

1,1-Dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureethylester



[0297] Zu einer Lösung des Triflatsalzes aus 1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureethylester (1,5 g, 3,76 mmol, 1,0 Äquivalente) in MeOH (20 ml) und CH_2Cl_2 (2 ml) bei 0°C wird eine Lösung aus (Trimethylsilyl)diazomethan (2,0 M in Hexan, 3,7 ml, 2,0 Äquivalente) gegeben. Das entstehende Gemisch wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt und dann wird die Lösung konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (125 g SiO_2 linearer Gradient, 40 ml/min, 1:1 EtOAc/Hexan für 33 Minuten) ergibt etwa 900 mg der schließlichen Verbindung (96 %).

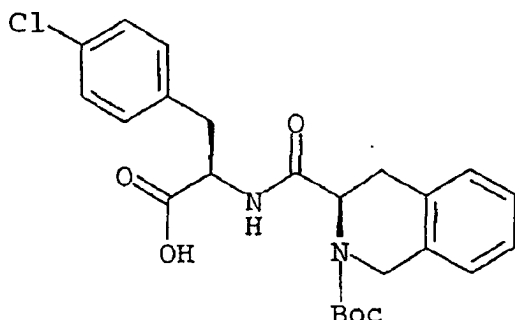
LRMS (Elektrospray): 250,2 (M+1).

"B Domäne" und "C-Domäne" Kombination

Präparation 1BC

3-[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tertbutylester

(N-Boc-D-Tic-D-p-Cl-Phe-OH)



Schritt 1:

[0298] Das HCl Salz von H-D-p-Cl-Phe-OMe (35,8 g, 129 mmol) wird in Wasser (200 ml) gelöst. Ethylacetat (200 ml) wird zugegeben, gefolgt von der Zugabe einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung. Das Gemisch wird für etwa 5 Minuten gerührt und dann wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser (200 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Konzentration des Gemisches unter verringertem Druck ergibt einen weißen Feststoff (32,2 g). Der Feststoff wird dann in Methylenchlorid (200 ml), D-Boc-Tic (35,8 g, 129 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (75 mg) gelöst. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und EDC (24,7 g, 129 mmol) wird in zwei Portionen zugegeben. Nach dem Rühren für etwa 20 Minuten wird das Eisbad entfernt und die Lösung kann sich auf RT erwärmen. Die Lösung wird für etwa 4 Stunden gerührt und dann mit Wasser (400 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser (3x) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck unter Bildung eines klaren Öls (70 g) konzentriert. Eine Säulenchromatographie (35 % Ethylacetat/Heptan) ergibt etwa 55,6 g des Zwischenprodukts Boc-D-p-Cl-Phe-OMe (85 %).

¹H NMR (DMSO) (Zwei Rotamere werden beobachtet) δ 8,26 (d, 1H), 8,19 (d, 0,5H), 7,24 (d, 2H), 7,00-7,19 (m, 8H), 4,68 (m, 0,5H), 4,20-4,60 (m, 4,5H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (s, 1,5H), 2,77-3,10 (m, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

MS (ES) 473,0 (M⁺), 471,1 (M⁻).

Schritt 2:

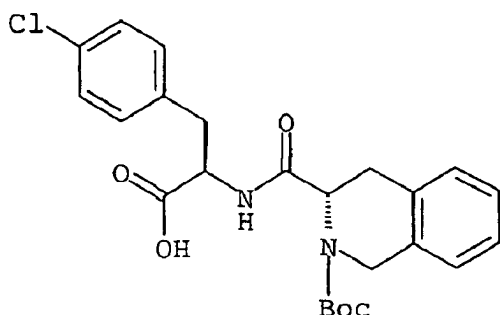
[0299] Die Verbindung von Schritt 1 (54,3 g, 114 mmol) wird in Methanol (170 ml) gelöst. Die Lösung wird mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und 1 N NaOH (290 ml) wird tropfenweise zugegeben. Nach kräftigem Rühren für etwa 20 Minuten wird das Gemisch auf etwa 25°C erwärmt. Die Lösung wird unter verringertem Druck unter Bildung eines gelben Öls konzentriert. Das Öl wird in Wasser (200 ml) gelöst und der pH wird auf etwa 1 eingestellt. Ethylacetat (200 ml) wird zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Konzentration der organischen Bestandteile ergibt etwa 46,3 g der schließlichen Verbindung.

¹H NMR (DMSO) (Zwei Rotamere werden beobachtet) δ 7,98 (d, 1H), 7,82 (d, 0,5H), 6,90-7,41 (m, 16H), 4,20-4,70 (m, 8,5H), 2,60-3,20 (m, 8,5H), 1,32-1,41 (m, 19H).

MS (ES) 459,1 m/z (M⁺), 457,1 (M⁻).

Präparation 2BC

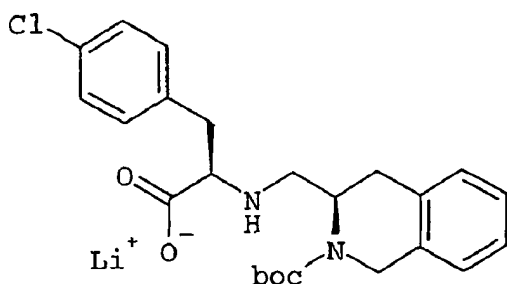
Boc-L-Tic-Cl-D-Phe-OH



[0300] Die obige Verbindung wird mittels N-Boc-Tic-OH wie in Präparation 1BC beschrieben, hergestellt.
 ^1H NMR (DMSO) (Zwei Rotamere werden beobachtet) δ 7,98 (d, 1H), 7,72 (d, 0,5H), 6,90-7,41 (m, 16H), 4,0-4,70 (m, 8,5H), 2,60-3,20 (m, 8,5H), 1,32-1,41 (m, 19H).
 MS (ES) 459,1 m/z (M^+), 457,1 (M^-).

Präparation 3BC

Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorphenyl)propionat



Schritt A: 3-(Methoxymethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0301] Zu Boc-D-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolincarbonsäure (14,9 g, 53,7 mmol) in THF (500 ml) wird N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (5,24 g, 53,7 mmol), EDC (11,3 g, 59,1 mmol) HOBT (7,98 g, 59,1 mmol) und DIPEA (9,83 ml, 56,4 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden bei RT und unter Stickstoff gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in EtO-Ac aufgenommen, mit 1 M HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Konzentrieren zur Trockne wird der Rückstand durch Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 1:1 EtOAc/Hexan) unter Bildung von etwa 12,3 g (71 %) des Esters gereinigt.
 EIS-MS 321 [$\text{M}+1$].

Schritt B: 3-Formyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0302] Zu einer 0°C Lösung des Materials von Schritt A 81,28 g, 4,00 mmol) in THF (30 ml) wird langsam 1,0 M LAH (in THF, 5,1 ml, 5,1 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C für weitere 15 Minuten gerührt. Zu dem Gemisch werden langsam 20 ml an wässrigem 5 % Kaliumhydrogensulfat gegeben und das Gemisch wird mit Et_2O (2x) extrahiert. Die kombinierten organischen Portionen werden mit 1 M HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von 0,78 g (75 %) konzentriert.
 EIS-MS 262 [$\text{M}+1$].

Schritt C:

3-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0303] Zu einer 0°C Lösung aus 4-Cl-D-Phe-OMe (6,27 g, 25,1 mmol) und Natriumacetat (8,23 g, 100,0

mmol) in 850 ml trockenem MeOH wird das Material von Schritt B (9,8 g, 37,6 mmol) in 50 ml MeOH gegeben. Das Gemisch wird für etwa 15 Minuten gerührt und dann wird Natriumcyanoborhydrid (2,37 g, 37,6 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion wird für 16 Stunden bei RT gerührt.

[0304] Das Gemisch wird zur Trockne konzentriert und der entstehende Rückstand wird in Wasser und 1 ml an 1 M HCl aufgenommen. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die organischen Bestandteile werden mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird mittels Blitzchromatographie (SiO_2 , Elution mit 2:1 Hexan/EtOAc) unter Bildung von etwa 8,62 g (75 %) gereinigt.

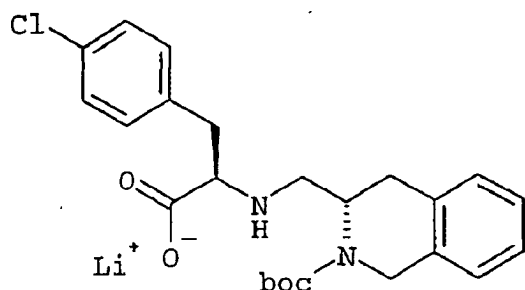
EIS-MS 459 $[\text{M}+1]$.

[0305] Schritt D: Zu einer 12°C Lösung des Materials von Schritt C (1,11 g, 2,42 mmol) in Dioxan (15 ml) wird eine Lösung aus Lithiumhydroxid (0,10 g, 2,42 mmol) in Wasser (7,5 ml) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 16 Stunden gerührt und dann zur Trockne unter Bildung von etwa 1,08 g (100 %) der schließlichen Verbindung konzentriert.

EIS-MS 445 $[\text{M}+1]$.

Präparation 4BC

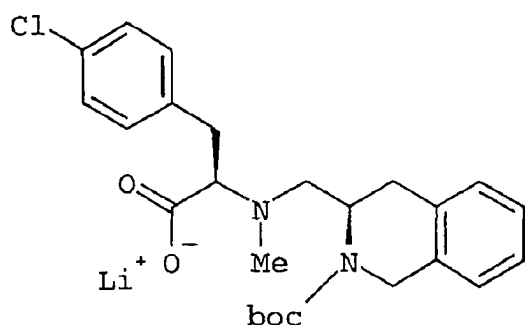
Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorphenyl)propionat



[0306] Die obige Verbindung wird auf ähnliche Weise zu der Präparation 3BC oben hergestellt, mit der Ausnahme, dass Boc-L-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolincarbonsäure verwendet wird.

Präparation 5BC

Herstellung von Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)methylamino]-3-(4-chlorphenyl)propionat



Schritt A:

[0307] Zu einer Lösung aus 3-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester aus Präparation 3BC Schritt C (0,60 g, 1,31 mmol) in wasserfreiem Methanol wird Natriumacetat (0,54 g, 6,54 mmol) gegeben. Die Lösung wird mit 3–4 Tropfen Eisessig auf pH 5–6 gebracht. Wässriges Formaldehyd (37 Gewichtsprozent, 0,49 ml) wird dann zugegeben. Die Lösung wird unter eine Stickstoffatmosphäre gegeben und auf 0°C gekühlt. Nach etwa 15 Minuten wird Natriumcyanoborhydrid (0,25 g, 3,92 mmol) zugegeben und in die Reaktion mit wasserfreiem Methanol (5 ml) gewaschen. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt und dann im Vakuum konzentriert und in wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat rekonstituiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x)

extrahiert und alle organischen Bestandteile werden vereinigt, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem opaken weißen Öl (0,64 g) konzentriert. Eine Chromatographie (0–20 % Ethylacetat in Hexan) ergibt etwa 0,6 g des methylierten Produkts als klares Öl (97 %).

MS (m/z, ES⁺): 473,2.

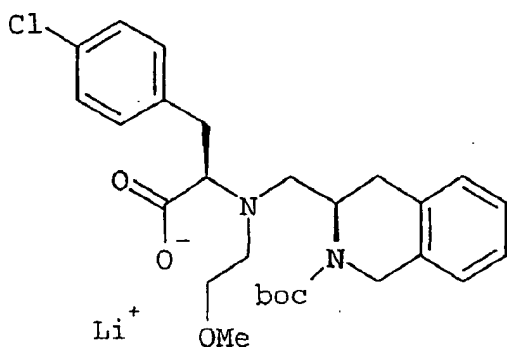
Schritt B:

[0308] Eine Lösung aus LiOH × H₂O (0,05 g, 1,27 mmol) in destilliertem Wasser (4 ml) wird zu einer Lösung des Materials von Schritt A in 1,4-Dioxan (8 ml) gegeben und die Reaktion wird leicht in einem Eiswasserbad gekühlt. Das Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei RT über Nacht gerührt. Zusätzliche 1,5 Äquivalente an LiOH × H₂O (0,08 g) werden als wässrige Lösung (4 ml) zugegeben und das Gemisch wird bei RT über das Wochenende gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und dann mit THF vereinigt und um das Material zu trocknen konzentriert (3x). Der entstehende Schaum wird bei RT über Nacht in einem Vakuumofen unter Bildung von etwa 0,67 g der schließlichen Verbindung als weißer Schaum (114 %) getrocknet.

MS (m/z, ES⁺): 459,2.

Präparation 6BC

Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)-(2-methoxyethyl)amino]-3-(4-chlorphenyl)propionat



Schritt A:

[0309] Zu einer Lösung aus Methoxyacetaldehyd (0,15 g, 2,03 mmol), 3-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonylethylamino]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester aus Präparation 3BC Schritt C (0,31 g, 0,68 mmol) in Acetonitril wird Natriumtriaceoxyborhydrid (0,72 g, 3,38 mmol) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht unter einer Stickstoffatmosphäre bei RT wird zusätzliches Acetaldehyd (0,25 g) in Acetonitril gelöst und Natriumtriaceoxyborhydrid (0,21 g) wird zugegeben und das Gemisch wird für etwa 8,5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird bei RT mit 5 N NaOH (5 ml) gestoppt. Die wässrige Phase wird aus der organischen abgetrennt und mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile werden mit einer Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie (Gradient Ethylacetat in Hexan, 0 bis 12 %) ergibt etwa 0,23 g an 3-[[[2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-(2-methoxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester als gelbes Öl (70 %).

MS (m/z, ES⁺): 517,2.

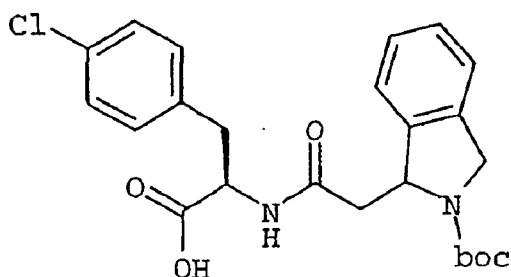
Schritt B:

[0310] Zu einer Lösung des Materials von Schritt A in 1,4-Dioxan wird eine Lösung aus Lithiumhydroxidmonohydrat (0,05 g, 1,11 mmol) in destilliertem Wasser (2 ml) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und dann zu einem weißen Rückstand konzentriert. Die Zugabe von THF und Konzentration (3x) ergibt Lithiumcarboxylat als Schaum. Der Schaum wird über Nacht unter Vakuum unter Bildung von etwa 0,25 g der rohen Feststoffe (109 %) getrocknet.

MS (m/z, ES⁺): 503,3.

Präparation 7BC

1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäure-tert-butylester



Schritt A:

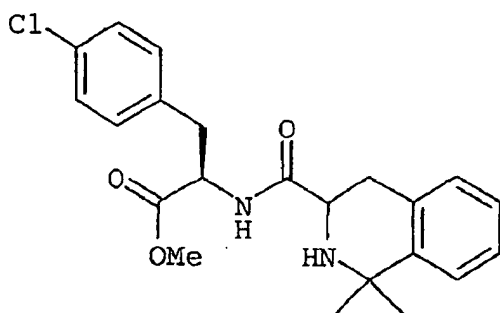
[0311] Zu einer Suspension aus 4-Cl-D-Phe-OMe Hydrochlorid (40,4 g, 161,5 mmol) in DCM (250 ml) wird gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (250 ml) gegeben und das Gemisch wird bei RT für etwa 1 Stunde gerührt. Die organische Portion wird abgetrennt und die wässrige Portion wird mit DCM (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Portionen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Zu dem freien Amin in DCM (400 ml) bei 0°C wird 1-Carboxymethyl-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäuretert-butylester aus Präparation 2C (Isomer 2, 44,8 g, 161,5 mmol), EDC (31,0 g, 161,5 mmol) und 4-DMAP (2,0 g, 16,1 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei 0°C für etwa 30 Minuten gerührt wonach das Kühlbad entfernt wird und das Gemisch wird für weitere 5 Stunden bei RT gerührt. Das Gemisch wird dann mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml) und 10 % wässrigem Natriumbisulfat (200 ml) gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung von etwa 76,4 g (100 %) des Esters zur Trockne konzentriert. EIS-MS 471 [M-1].

Schritt B:

[0312] Zu dem Ester von Schritt A (76,4 g, 161,5 mmol) in MeOH (760 ml) wird 1 N NaOH (242,0 ml, 242,0 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei 50°C für 4 Stunden erhitzt und dann für weitere 16 Stunden bei RT gerührt. Nach der Konzentration zur Trockne wird der entstehende Rückstand in 500 ml Wasser aufgenommen und mit Diethylether (2x) gewaschen. Die wässrige Portion wird mit 10 % wässrigem Natriumbisulfat auf pH 2 angesäuert und mit EtOAc (4 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und zur Trockne konzentriert. Der entstehende Feststoff wird in Hexan suspendiert, filtriert und unter Bildung von etwa 67,7 g (91 %) der schließlichen Verbindung getrocknet. EIS-MS 457 [M-1].

Präparation 8BC

3-(4-Chlorphenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonyl)amino]propionsäuremethylester

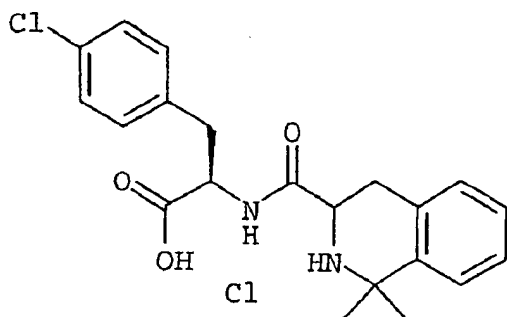


[0313] Zu einer Lösung aus 1,1-Dimethyl Tic (240 mg, 1,17 mmol), 4-Cl-D-Phe-OMe (322 mg, 1,28 mmol), HOBT (197 mg, 1,46 mmol) und DIPEA (0,81 ml, 44,68 mmol) in DCM/DMF (1:1) wird EDC (280 mg, 1,46 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird dann mit EtOAc (100 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne konzentriert. Eine Reinigung und Trennung der Diastereomere durch Blitzchromatographie (35 g SiO_2 linearer Gradient, 40 ml/min 10–50 % EtOAc/Hexan für 25 Minuten und 50 % EtOAc/Hexan für 7 Minuten) ergibt die schließliche Verbindung.

LRMS (ESI+): 401,1 (M+H).

Präparation 9BC

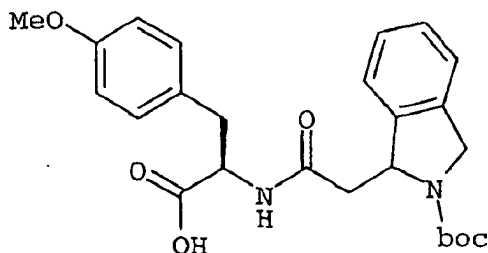
3-(4-Chlorphenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonyl)amino]propionsäure



[0314] Zu der Verbindung von Präparation 8BC (5,95 g, 14,88 mmol) in einem 1:1 Gemisch an THF/H₂O (50 ml) wird Lithiumhydroxidhydrat (0,75 g, 17,87 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann zur Trockne konzentriert. Der entstehende Rückstand wird in Wasser (50 ml) gelöst, mit 1 N HCl (25 ml) basisch gemacht und mit Et₂O (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird unter Bildung von etwa 6,18 g der schließlichen Verbindung (98 %) zur Trockne eingedampft. LRMS (EIS+): 387 [M+1].

Präparation 10BC

1-[[1-Carboxy-2-(4-methoxyphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert butylester



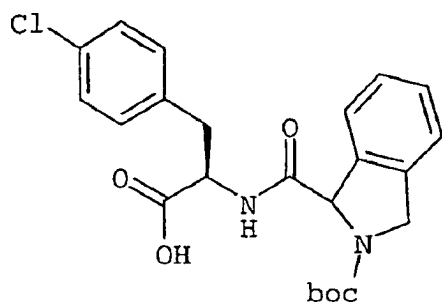
Schritt 1:

[0315] Zu einer Lösung aus p-Methoxy-D-Phe-OMe (1,72 g, 8,23 mmol) gelöst in THF (45 ml) und 1-Carboxymethyl-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester (2,51 g, 9,05 mmol) werden HOBt (1,22 g, 9,05 mmol), EDC (1,73 g, 9,05 mmol) und DIPEA (1,6 ml, 9,05 mmol) gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und dann konzentriert. Das Gemisch wird mit 1 M HCl, verdünntem NaHCO₃ und Kochsalzlösung gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wird auf Silicagel unter Elution mit 3 % an 2 M NH₃ in MeOH/CH₂Cl₂ unter Bildung von etwa 2,58 g als weiße Feststoffe chromatographiert. Masse: MH⁺ 469.

Schritt 2:

[0316] Der weiße Feststoff von Schritt 1 (2,58 g, 5,5 mmol) wird in Dioxan (37 ml) gelöst und Lithiumhydroxidhydrat (0,35 g, 8,3 mmol) gelöst in H₂O (19 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 2,5 Stunden bei RT gerührt und dann konzentriert. Ethylacetat wird zugegeben und das Gemisch wird mit 1 M HCl behandelt, das dann mit Kochsalzlösung gewaschen wird und unter Bildung von 2,56 g der schließlichen freien Säure konzentriert wird. LRMS (ESI+): 455 (M+1).

1-[1-Carboxy-2-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl]-1,3-dihydroisindol-2-carbonsäure-tert-butylester



Schritt 1:

[0317] Etwa 2,0 g (7,60 mmol) an (R,S)-Boc-1,3-Dihydro-2H-isindolcarbonsäure werden in 100 ml THF gelöst und etwa 2,28 g (9,12 mmol) an 4-Cl-D-Phe-Methylester HCl, 1,25 g (9,12 mmol) HOBt, 1,75 g (9,12 mmol) EDC und 1,6 ml (9,12 mmol) DIEA werden zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt, zur Trockne konzentriert, mit 1 M HCl, verdünntem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Material wird auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan 1:2 unter Bildung von etwa 1,05 g des Isomers 1 und etwa 0,82 g des Isomers 2 und etwa 1,61 g des Gemisches der Isomere 1 und 2 chromatographiert.

Masse: NH^+ 459.

Schritt 2:

[0318] Etwa 0,82 g (1,79 mmol) des Isomers 2, das in Schritt 1 erhalten wurde, werden in 11 ml Dioxan gelöst und 0,11 g (2,68 mmol) an LiOH-Hydrat in 5,5 ml H_2O werden zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 4 Stunden bei RT gerührt und dann zur Trockne konzentriert. Ethylacetat wird zugegeben und die Lösung wird mit 1 M HCl und Kochsalzlösung gewaschen und dann unter Bildung von etwa 0,75 g der freien Säure zur Trockne konzentriert.

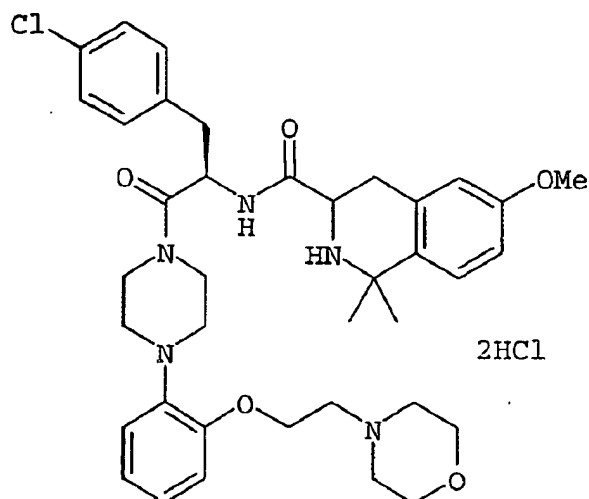
Masse: 445 (MH⁺).

Beispiele

Beispiel 1

Kupplungsverfahren 1

6-Methoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-(1-(4-chlorbenzyl)-2-{4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)amiddichlorid



Schritt 1:

[0319] Zu einem 3000 ml fassenden Kolben, der 4-[2-(2-Piperazin-1-yl-phenoxy)-ethyl]morpholin (25,3 g, 0,0868 mol), Boc-D-p-Cl-Phe (28,6 g, 0,0954 mol), HOBT (13,5 g, 0,10 mol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (30,2 ml, 0,173 mol), 800 ml CH_2Cl_2 und 200 ml DMF enthält, wird EDC (19,1 g, 0,10 mol) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht wird die Lösung zur Entfernung des CH_2Cl_2 konzentriert und in zwei gleiche Portionen geteilt, die jeweils mit 1000 ml EtOAc verdünnt werden. Die organischen Lösungen werden mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Wasser (2x) und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Die Hälfte des Materials wird unter Bildung eines weißen Feststoffs einer Silicagelchromatographie (0 bis 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) unterzogen. Die andere Hälfte wird in Et_2O gelöst und durch die Zugabe von 1 M HCl in Et_2O ausgefällt. Der Niederschlag wird mit Et_2O gewaschen in einen Kolben als eine Aufschlammung in Et_2O überführt und unter Bildung eines weißen Feststoffs konzentriert. Das Boc geschützte Produkt wird durch Blitzchromatographie von den Schutzgruppen befreit, wie es in Schritt 2 unten beschrieben ist. Das Boc geschützte Produkt, das durch Fällung gereinigt wurde, wird auf ähnliche Weise von den Schutzgruppen befreit. Die Reinheit der zwei Materialposten ist gemäß HPLC (>99 %) identisch.

Vereinigte Ausbeute: 38,4 g, 0,070 mol, 81 %.

Schritt 2:

[0320] Zu einer Lösung aus (1-(4-Chlorbenzyl)-2-{4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)carbaminsäure-tert-butylester (23,57 g, 41,1 mmol) in MeOH (225 ml) wird 1,0 M HCl in Et_2O gegeben. Das Gemisch wird auf RT über Nacht gerührt. Der Feststoff wird filtriert, mit Et_2O gewaschen und unter Vakuum über Nacht unter Bildung von 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-1-{4-[2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]piperazin-1-yl}propan-1-on (19,6 g, 36 mmol 88 %) getrocknet.

Schritt 3:

[0321] Zu einer Lösung der Verbindung von Schritt 2 (2,0 g, 3,69 mmol, 1,1 Äquivalente), 1,1-Dimethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (810 mg, 3,36 mmol, 1,0 Äquivalente), HOBT (567 mg, 4,2 mmol, 1,25 Äquivalente), DIPEA (2,35 ml, 13,44 mmol, 4,0 Äquivalente), CH_2Cl_2 (20 ml) und DMF (20 ml) wird 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (805 mg, 4,2 mmol, 1,25 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt und mit Ethylacetat verdünnt. Das Gemisch wird mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (125 g SiO_2 , linearer Gradient, 40 ml/Minute, 0 bis 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 über 20 Minuten und 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 für 13 Minuten) ergibt die Titelverbindung (1,68 g, 2,4 mmol, 73 %) als Gemisch der Diastereomere. Die Titelverbindung wird durch die Zugabe von 1,0 M HCl in Et_2O in das Chloridsalz umgewandelt. Die zwei Diastereomere werden durch Umkehrphasenchromatographie getrennt.

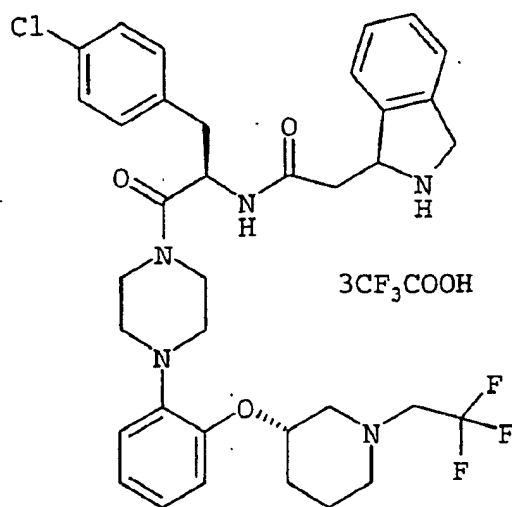
Isomer 1(667463): HRMS (Elektrospray) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_5\text{NaCl}$: 712,3242. Gefunden: 712,3253.

Isomer 2: HRMS (Elektrospray) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_5\text{NaCl}$: 712,3242. Gefunden: 712,3278.

Beispiel 2

Kupplungsverfahren 2

N-[1-(4-Chlorbenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[1-(2,2,2-trifluorethyl)piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin-1-yl)ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamidtristrifluoressigsäure



Schritt 1:

[0322] Zu einer Lösung aus 208 mg (0,455 mmol, 1,2 Äquivalente) an 1-[[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)-ethyl-carbamoyl)methyl]-1,3-dihydroisoindol-2-carbonsäure-tert-butylester, 0,13 ml (0,758 mmol, 2,0 Äquivalente), DIPEA und 173 mg (0,455 mmol, 1,2 Äquivalente) HATU in 8 ml DCM und 1 ml DMF wird eine Lösung aus 130 mg (0,379 mmol, 1,0 Äquivalente) an 1-{2-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)piperidin-3-yloxy]phenyl}piperazin in 2 ml DCM gegeben. Die Lösung wird bei RT für etwa 3 Stunden gerührt und zu einem Öl konzentriert. Ethylacetat wird zugegeben und die Lösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser (4x) und Kochsalzlösung gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie unter Elution mit 3 % NH_3 (2M) in Methanol/DCM ergibt etwa 120 mg eines öligen Rückstands.

MS: (M+1) 784.

Schritt 2:

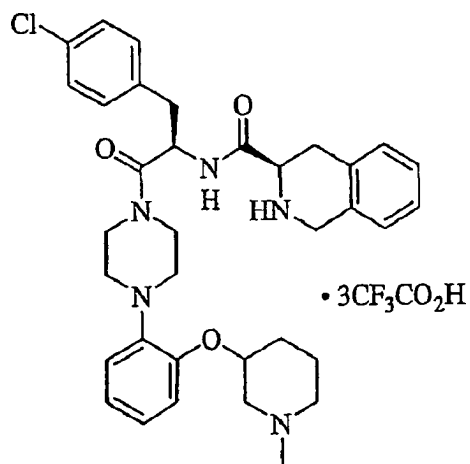
[0323] Der Rückstand wird in 1 ml DCM gelöst, mit einem Eisbad gekühlt und 2 ml gekühltes TFA/DCM (1/1) werden zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 1 Stunde mit einem Eisbad am Platz gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und als TFA Salz mittels Umkehrphasen HPLC unter Bildung von etwa 10,6 mg der Titelverbindung (7 %) gereinigt.

HRMS (Elektrospray) berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3 \times 3 \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$: 684,2928. Gefunden: 684,2932.

Beispiel 3

Kupplungsverfahren 3

[3R,3(1R)]-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-(1-(4-chlorbenzyl)-2-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)amidtrifluoracetat



Schritt 1:

[0324] 1-[2-(1-Methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin (0,20 g, 0,73 mmol) wird in Methylenchlorid (30 ml) aufgenommen und mit HOBT (0,10 g, 0,73 mmol), 3-[1-Carboxy-2-[4-chlorphenyl]ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester (0,37 g, 0,80 mmol) und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,17 g, 0,80 mmol) behandelt. Das Gemisch wird bei RT für etwa 30 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Lösung wird mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt und mit Wasser (60 ml), gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (60 ml) und Kochsalzlösung (60 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck konzentriert und der entstehende Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie (5 % Methanol in Ethylacetat) gereinigt.

Schritt 2:

[0325] Das entstehende Produkt wird in Methylenchlorid (5 ml) gelöst und TFA (5 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird für etwa 2 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand wird mittels präparativer HPLC unter Bildung der Titelverbindung (0,80 g, 10 %) als weißer Feststoff gereinigt.

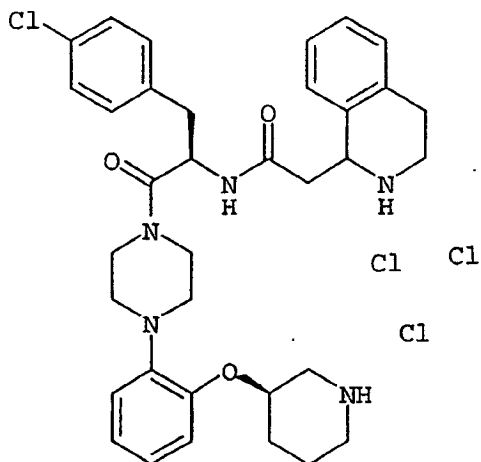
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7,24-7,47 (m, 8H), 6,88-7,18 (m, 4H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,40-4,51 (s, 2H), 4,17-4,30 (m, 1H), 3,57-3,83 (m, 5H), 3,38-3,55 (m, 3H), 2,95-3,18 (m, 7H), 2,92 (s, 3H), 1,63-1,85 (m, 6H).

MS (ESI): $m/z = 616$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Beispiel 4

Kupplungsverfahren 4

N-(1-(4-D-Chlorbenzyl)-2-oxo-2-{4-[ZR-(piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)acetamidtrihydrochlorid



[0326] Schritt 1: 1-[2-(1-Boc-R-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin (3,91 g, 10,82 mmol, 1 Äquivalent), HOBT (1,46 g, 10,82 mmol, 1 Äquivalent), DIPEA (5,67 ml, 10,82 mmol, 1 Äquivalent) und Fmoc D-Cl Phe (4,57 g, 10,82 mmol) werden zusammen in DCM (180 ml) und DMF (20 ml) gemischt. EDC (2,08 g, 10,82 mmol, 1 Äquivalent) wird zugegeben und das Gemisch wird bei RT für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird zu einem gelben Schaum konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt einen nicht ganz weißen Schaum (6,68 g, 80 %). MS gefunden: 765,2 M+1.

Schritt 2:

[0327] Das Material von Schritt 1 (6,62 g, 8,65 mmol) wird in THF (300 ml) gelöst und TBAF (17,3 ml einer 1 M Lösung in THF, 17,3 mmol) wird bei 0°C unter Rühren zugegeben. Das Gemisch wird für etwa eine Stunde gerührt und zu einem dicken Öl konzentriert. Das Material wird in Ethylacetat (200 ml) gelöst und mit Wasser (2 × 200 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Silicagelchromatographie ergibt 2-Amino-3D-(4-chlorphenyl)-1-{4-[2R-(piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}propan-1-on (4,5 g, 97 %) als gelben Schaum: MS gefunden 543,2 M+1.

Schritt 3:

[0328] Zu einer Lösung der Verbindung aus Schritt 2 (130 mg, 0,21 mmol, 1,0 Äquivalente), Lithiumsalz von 1-Carbomethyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester (75 mg, 0,25 mmol, 1,2 Äquivalente), HOBT (38 mg, 0,25 mmol, 1,2 Äquivalente), DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol, 3,0 Äquivalente), CH₂Cl₂ (4 ml) und DMF (2 ml) wird EDC (48 mg, 0,25 mmol, 1,2 Äquivalente) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung mittels Blitzchromatographie (10 g, SiO₂, linearer Gradient, 40 ml/Minute, 0 bis 10 % MeOH/CH₂Cl₂ über 25 Minuten und 10 % MeOH/CH₂Cl₂ für 7 Minuten) ergibt die Boc-geschützte Titelverbindung (168 mg, 0,2 mmol, 98 %).

Schritt 4:

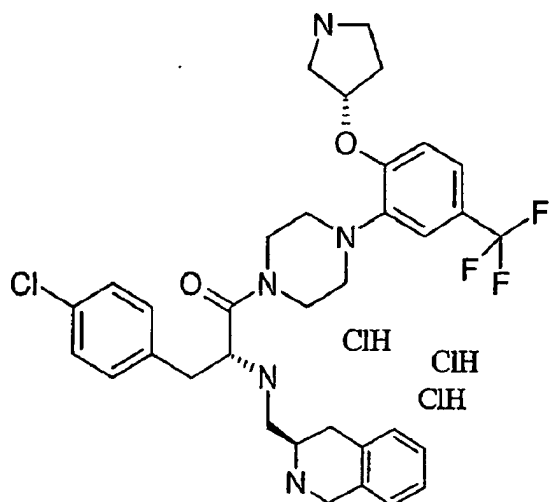
[0329] Zu einer Lösung der Boc geschützten Titelverbindung (155 mg, 0,19 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) werden TFA (2 ml) und DMS (0,25 ml) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für etwa 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und mittels SCX (10 g) Ionenaustauschchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (121 mg, 0,16 mmol, 88 %) gereinigt, die durch Zugabe von 1,0 M HCl in Et₂O in das Chloridsalz umgewandelt wird.

HRMS (Elektrospray) berechnet für C₃₅H₄₃N₅O₃Cl: 616,3054. Gefunden: 616,3073.

Beispiel 5

Kupplungsverfahren 5

3-D-(4-Chlorphenyl)-1-{4-[5-trifluormethyl-2-S-(pyrrolidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-D-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)amino]propan-1-on-3HCl Salz



Schritt 1:

[0330] Zu einer Lösung aus Lithium-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-ylmethyl)amino]-3-(4-chlorphenyl)propionat (359 mg, 0,79 mmol, 1,2 Äquivalente), 3-(2-Piperazin-1-yl-trifluormethylphenoxy)-S-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (275 mg, 0,66 mmol, 1,0 Äquivalente), DIPEA (0,576 ml, 3,3 mmol, 5 Äquivalente), CH_2Cl_2 (18 ml), HOBT (107 mg, 0,79 mmol, 1,2 Äquivalente) und DMF (2 ml) wird EDC (151 mg, 0,79 mmol, 1,2 Äquivalente) gegeben. Die Lösung wird bei RT für etwa 16 Stunden gerührt und dann zu einem Öl konzentriert.

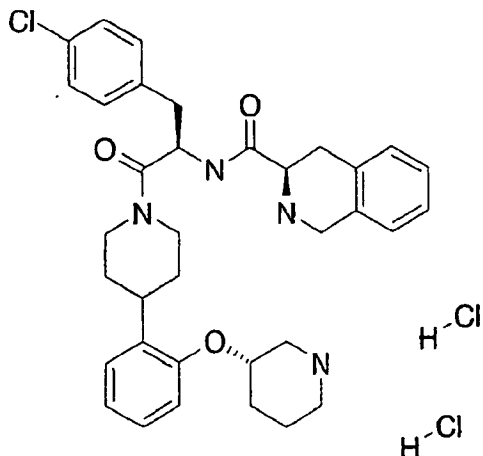
Schritt 2:

[0331] Der Rückstand wird in DCM/TFA 1/1 (10 ml) aufgenommen und bei RT für etwa 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und mittels SCX Ionenaustauschchromatographie in die freie Base umgewandelt. Das die Fraktionen enthaltende Produkt wird unter Bildung eines öligen Rückstands konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel gefolgt von der Zugabe eines Überschusses HCl in Diethylester ergibt die Titelverbindung (395 mg, 84 %) als nicht ganz weißen Feststoff.
MS gefunden: 643,3.

Beispiel 6

Kupplungsverfahren 6

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-D-carbonsäure-(1-D-(4-chlorbenzyl)-2-oxo-2-S-{4-[2-NH-(piperidin-3-yloxy)phenyl]piperidin-1-yl}ethyl)amid-2HCl Salz



Schritt 1:

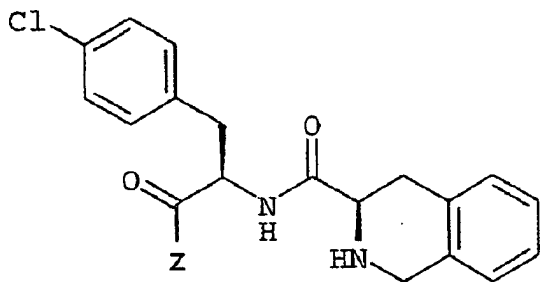
[0332] Zu einer Lösung aus 3-[1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester (693 mg, 1,51 mmol, 1,1 Äquivalente), 2,2,2-Trifluor-1-[3-(2-S-piperidin-4-yl-phenoxy)piperidin-1-yl]ethanon (489 mg, 1,37 mmol, 1,0 Äquivalente), DIPEA (0,79 mg, 4,52 mmol, 3,3 Äquivalente) und CH_2Cl_2 (10 ml) wird HATU (574 mg, 1,51 mmol, 1,1 Äquivalente) gegeben. Die Lösung wird für etwa 16 Stunden gerührt und zu einem Öl konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie ergibt einen öligen Rückstand.

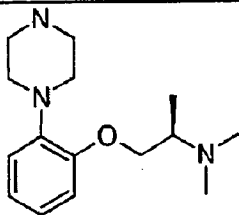
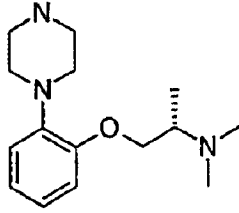
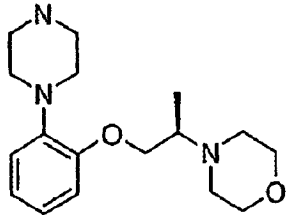
Schritt 2:

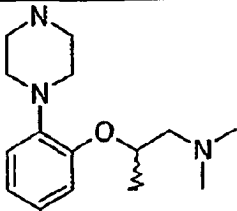
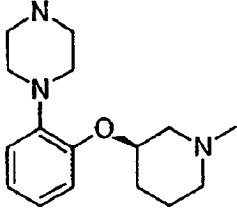
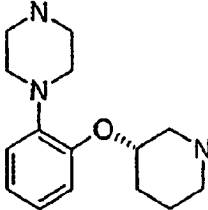
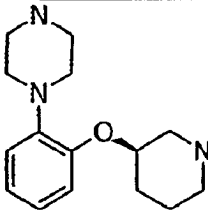
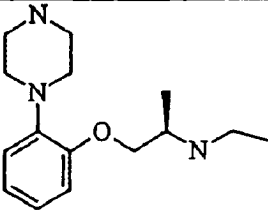
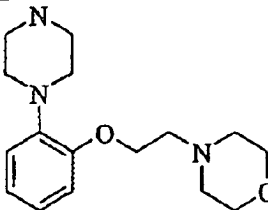
[0333] Der Rückstand wird in 7 N NH_3/MeOH (15 ml) aufgenommen und bei RT für etwa 12 Stunden gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird in TFA/DCM (1/1) 15 ml gelöst und bei RT für etwa 12 Stunden gerührt. Der Rückstand wird mittels SCX Ionenaustauschchromatographie in die freie Base umgewandelt. Das die Fraktionen enthaltende Produkt wird unter Bildung eines öligen Rückstands konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel gefolgt von der Zugabe eines Überschusses an HCl in Diethylether ergibt die Titelverbindung (358 mg, 53 %) als nicht ganz weißen Feststoff.
MS gefunden: 601,1.

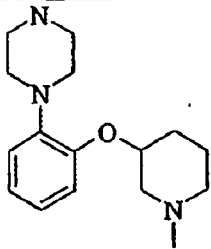
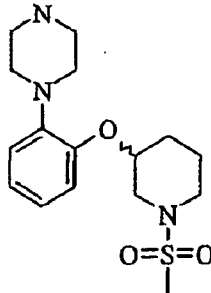
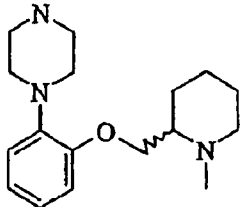
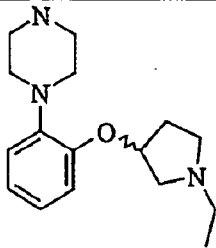
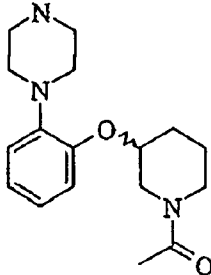
Beispiele 7–48

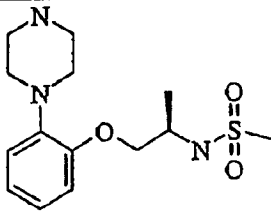
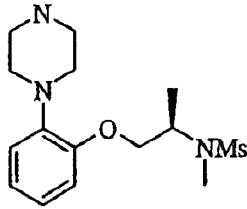
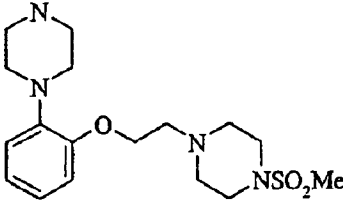
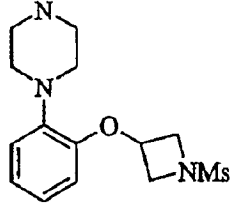
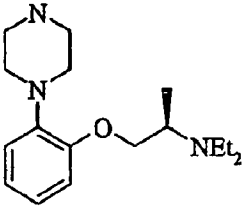
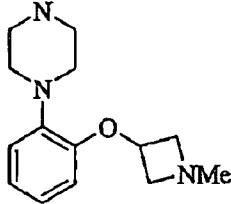
[0334] Die Beispiele 7–48 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Verfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

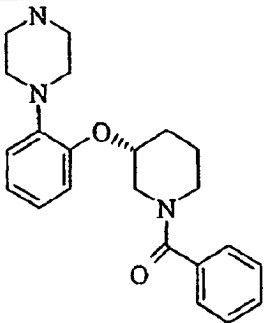
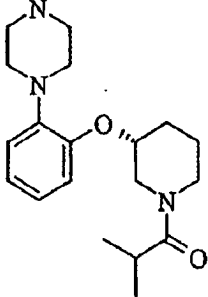
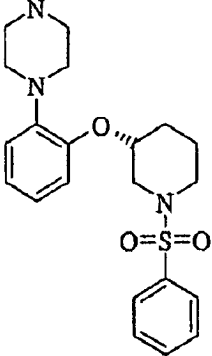
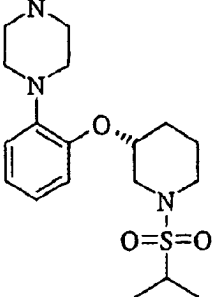


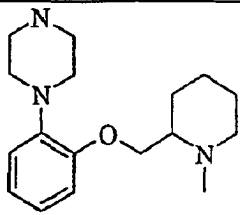
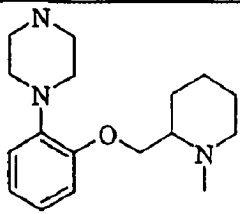
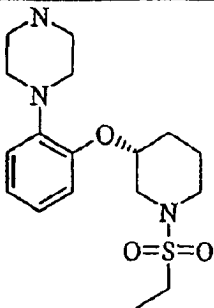
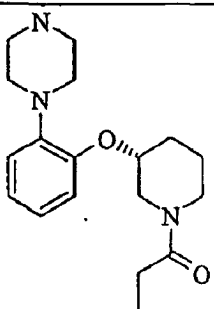
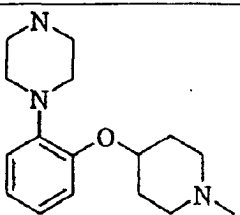
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
7		2	604.3 (M+H)
8		2	604.3 (M+H)
9		2	646.3 (M+H)

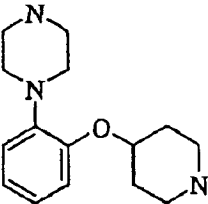
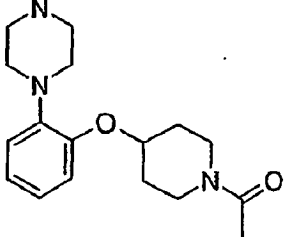
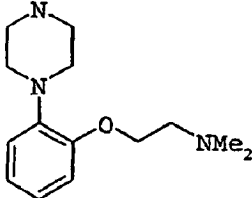
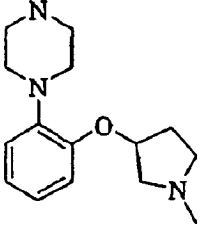
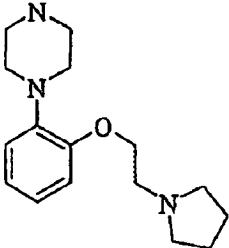
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
10		2	604.3 (M+H)
11		2	616.3 M+H)
12		5	602.3 (M+H)
13		5	602.3 (M+H)
14		1	604.3 (M+H)
15		2	632.0 (M+H)

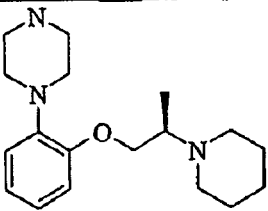
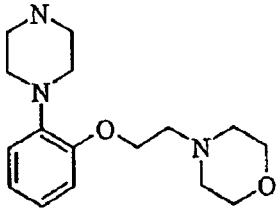
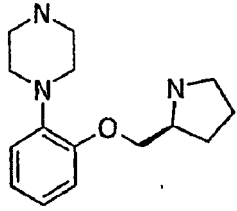
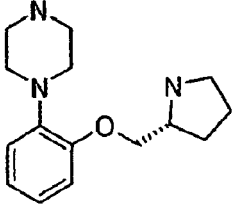
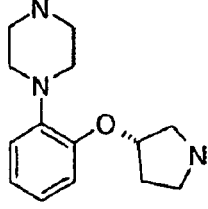
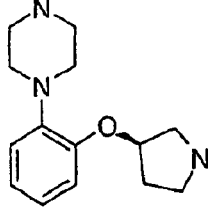
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
16		3	616.0 (M+H)
17		2	680.0 (M+H)
18		2	630.0 (M+H)
19		2	616.0 (M+H)
20		2	644.0 (M+H)

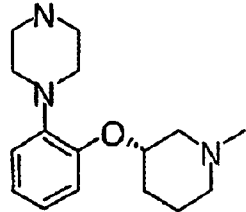
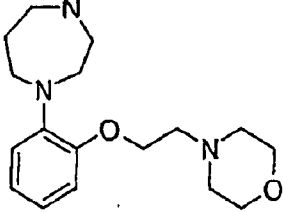
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
21		2	655.0 (M+H)
22		2	668.0 (M+H)
23		2	709.0 (M+H)
24		2	652.0 (M+H)
25		2	632.0 (M+H)
26		2	588.0 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
27		2	706.0 (M+H)
28		2	672.0 (M+H)
29		2	742.0 (M+H)
30		2	708.0 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
31		2	630.0 (M+H)
32		2	630.0 (M+H)
33		2	694.0 (M+H)
34		2	658.0 (M+H)
35		2	616.0 (M+H)

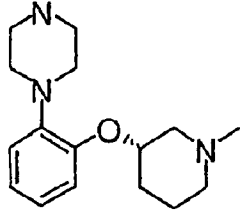
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
36		5	602.0 (M+H)
37		2	644.0 (M+H)
38		2	590.3 (M+H)
39		2	602.0 (M+H)
40		2	617.0 (M+H)

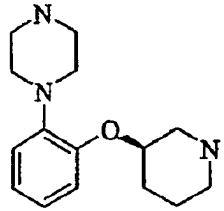
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
41		2	644.0 (M+H)
42		2	630.3 (M+H)
43		2	602.3 (M+H)
44		2	602.3 (M+H)
45		5	588.3 (M+H)
46		5	588.3 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
47		2	616.3 (M+H)
48		2	646.3 (M+H)

Beispiele 49–50

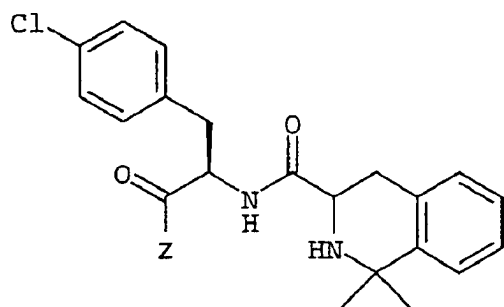
[0335] Die Verbindungen der Beispiele 49–50 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Verfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (M+H)
49		1	616.3

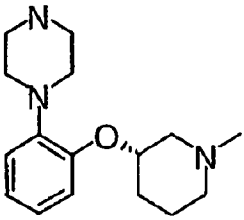
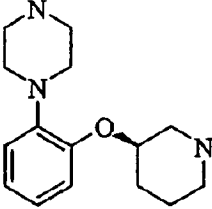
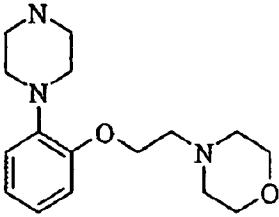
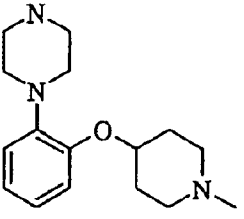
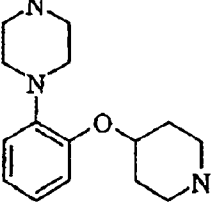
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (M+H)
50		4	602.3

Beispiele 51–57

[0336] Die Beispiele 51–57 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Verfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

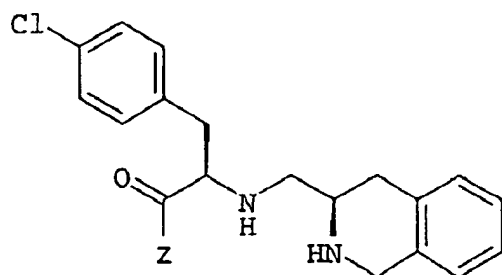


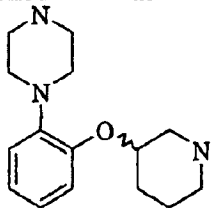
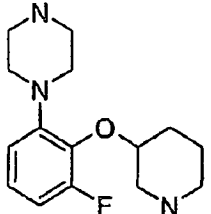
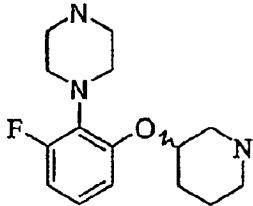
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (M+H)
51		5	630.3
52		2	644.3

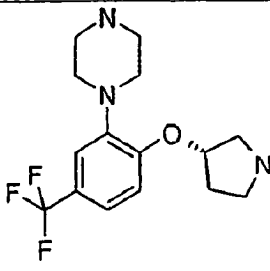
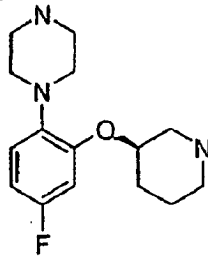
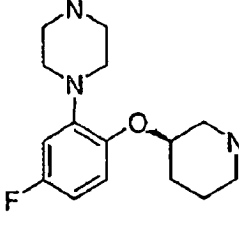
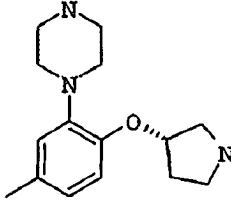
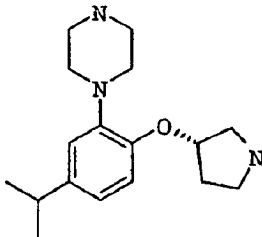
Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	MS (M+H)
53		2	644.3
54		5	630.3
55		5	682.3
56		2	643.3
57		5	630.3

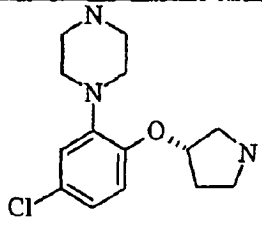
Beispiele 58–66

[0337] Die Beispiele 58–66 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in dem Verfahren 5 (Beispiel 5) beschrieben, hergestellt.



Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
58		5	588.3 (M+H)
59		5	606.3 (M+H)
60		5	606.3 (M+H)

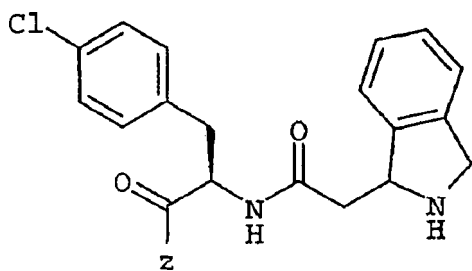
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
61		5	642.3 (M+H)
62		5	606.3 (M+H)
63		5	606.3 (M+H)
64		5	588.3 (M+H)
65		5	616.3 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
66		5	608.3 (M+H)

Beispiele 67–85

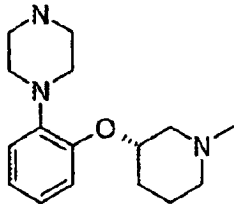
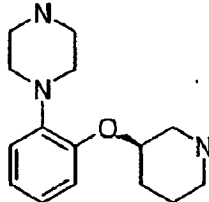
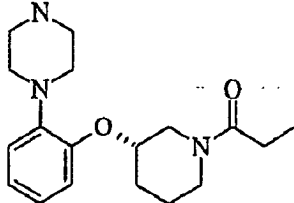
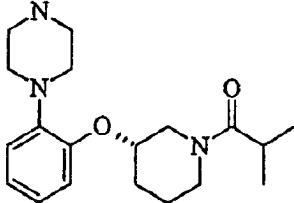
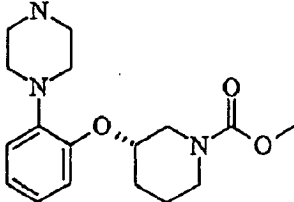
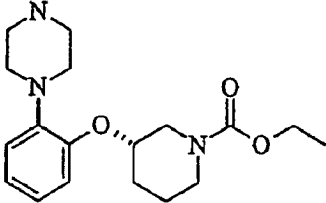
[0338] Die Beispiele 67–85 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß ei-

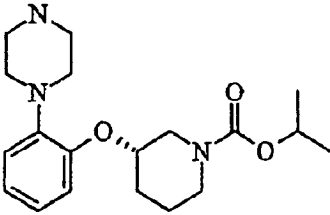
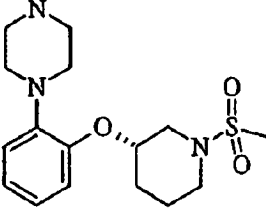
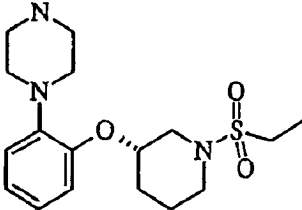
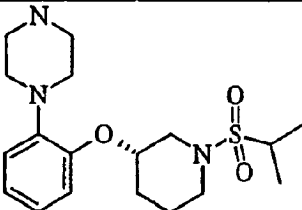
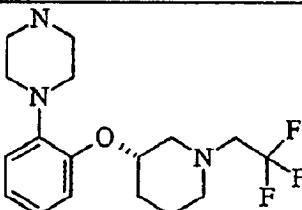
nem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Verfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.



Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	MS (ESI)
67		1	682.3 (M+H)
68		1	633.0 (M+H)

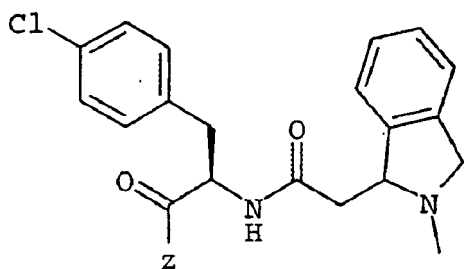
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
69		1	696.3 (M+H)
70		5	602.4 (M+H)
71		2	632.2 (M+H)
72		2	644.3 (M+H)
73		2	644.3 (M+H)
74		2	308.7 (M+2H)/2

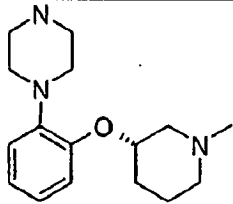
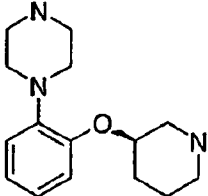
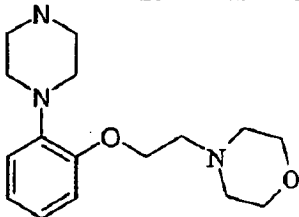
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
75		1	638.3 (M+H)
76		4	602.3 (M+H)
77		2	658.5 (M+H)
78		2	672.4 (M+H)
79		2	660.3 (M+H)
80		2	674.3 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
81		2	688.3 (M+H)
82		2	680.3 (M+H)
83		2	694.3 (M+H)
84		2	708.3 (M+H)
85		2	684.3 (M+H)

Beispiele 86–88

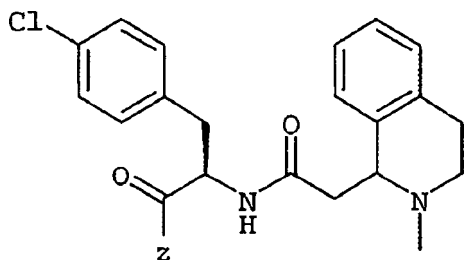
[0339] Die Beispiele 86–88 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Verfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

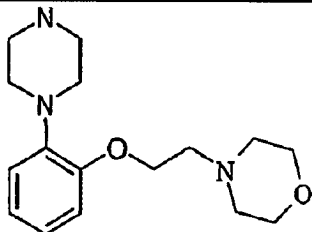
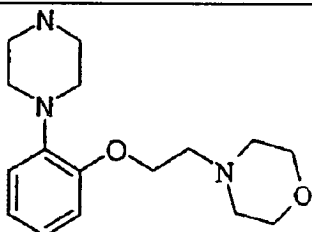


Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
86		1	630.3 (M+H)
87		4	616.3 (M+H)
88		1	646.4 (M+H)

Beispiele 89–90

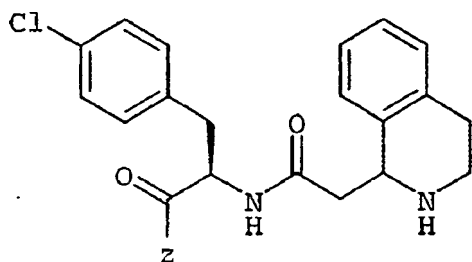
[0340] Die Beispiele 89–90 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren wie in dem Kupplungsverfahren 1 (Beispiel 1) beschrieben, hergestellt.



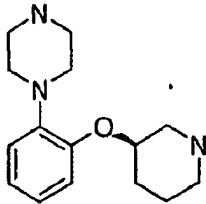
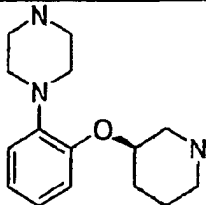
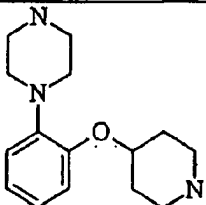
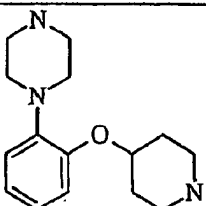
Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
89		1	660 (M+H)
90		1	660 (M+H)

Beispiele 91–98

[0341] Die Beispiele 91–98 werden aus einem geeigneten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Verfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

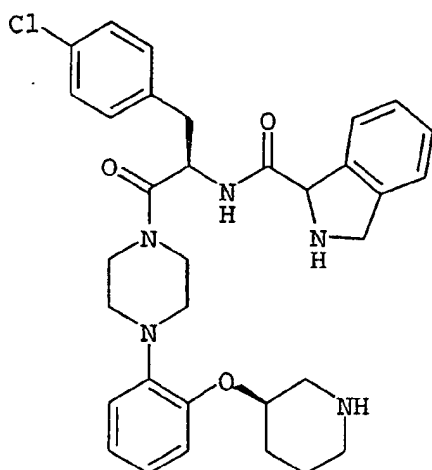


Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	MS (ESI)
91		1	646.4 (M+H)
92		1	646.4 (M+H)
93		1	652.3 (M+H)
94		1	630.3 (M+H)

Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
95		4	616.3 (M+H)
96		4	616.3 (M+H)
97		5	616.2
98		5	616.2

Beispiel 99

[0342] Das Beispiel 99 wird aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in dem Kupplungsverfahren 5 (Beispiel 5) beschrieben, hergestellt.

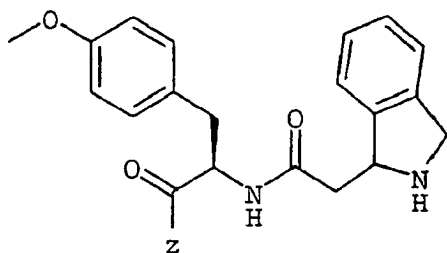


Gefunden HRMS (Elektrospray): 588,2763 (M+H)

Beispiele 100–101

[0343] Die Beispiele 100–101 werden aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–6 (Beispiele 1–6) be-

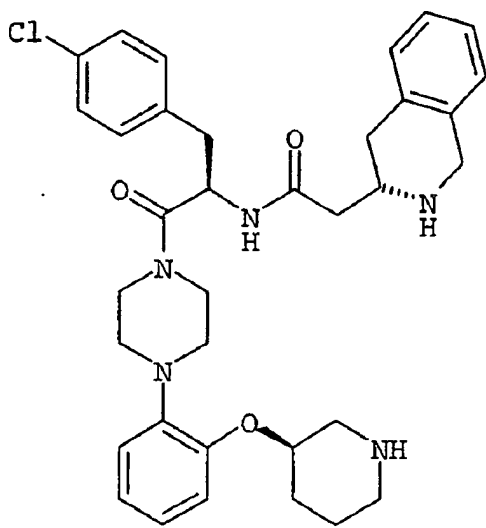
schrieben, hergestellt.



Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	Gefunden HRMS(Elektrospray)
100		5	598.3412 (M+H)
101		2	612.3570(M+H)

Beispiel 102

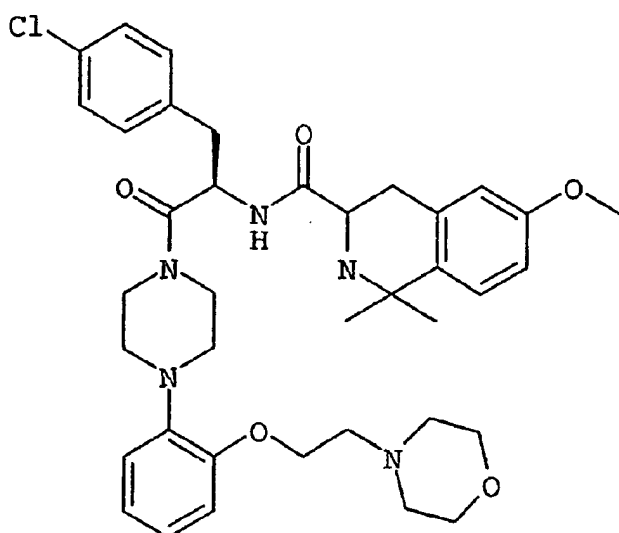
[0344] Das Beispiel 102 wird aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in dem Kupplungsverfahren 5 (Beispiel 5) beschrieben, hergestellt.



Gefunden HRMS (Elektrospray): 616,3037 (M+H).

Beispiel 103

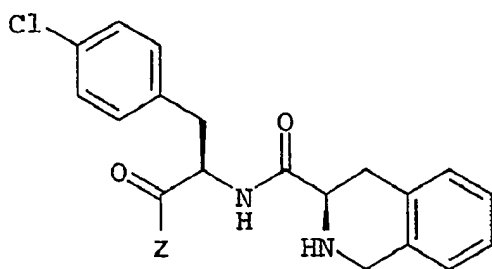
[0345] Das Beispiel 103 wird aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in dem Kupplungsverfahren 1 (Beispiel 1) beschrieben, hergestellt.

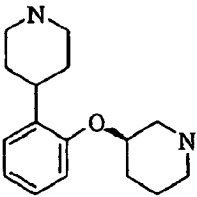
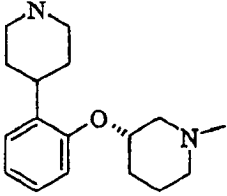
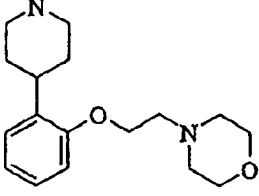
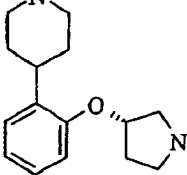


Gefunden HRMS (Elektrospray): 588,3253 (M+H).

Beispiele 104–107

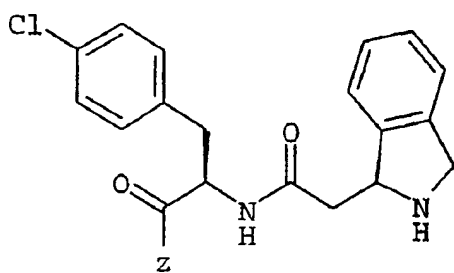
[0346] Die Beispiele 104–107 werden aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperidin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

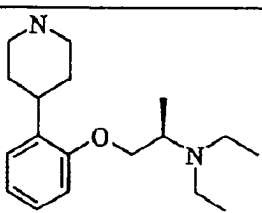
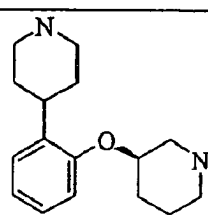


Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
104		6	601.3 (M+H)
105		2	615.3 (M+H)
106		2	631.3 (M+H)
107		6	587.3 (M+H)

Beispiele 108–109

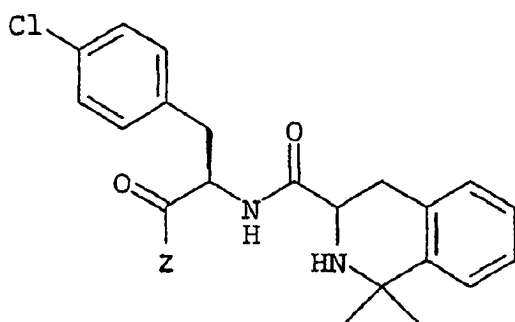
[0347] Die Beispiele 108–109 werden aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperidin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.

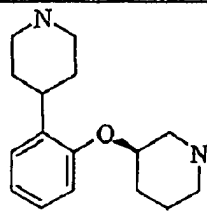
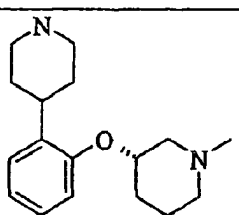


Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	MS (ESI)
108		2	631.3 (M+H)
109		6	601.2 (M+H)

Beispiele 110–111

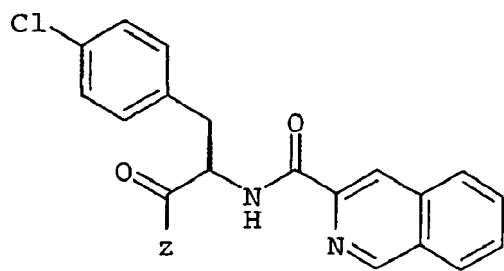
[0348] Die Beispiele 110–111 werden aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperidin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–6 (Beispiele 1–6) beschrieben, hergestellt.



Beispiel	Z	Kupplungsverfahren	MS (ESI)
110		6	629.3 (M+H)
111		2	643.2 (M+H)

Beispiele 112–115

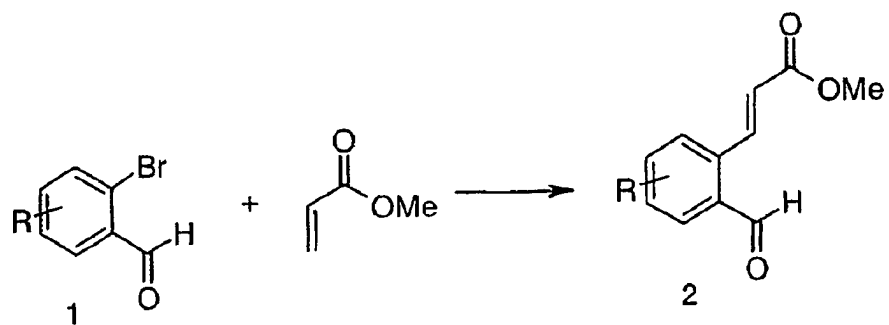
[0349] Die Verbindungen der Beispiele 112–115 werden aus einem geeignet substituierten A Domänenpiperazin im wesentlichen gemäß einem ähnlichen Kupplungsverfahren wie in den Kupplungsverfahren 1–5 beschrieben, hergestellt.



Beispiel	Z	Kuppelverfahren	MS (ESI)
112		4	598.3 (M+H)
113		1	628.6 (M+H)
114		2	628.1 (M+H)

Herstellung der neuen C-Domänenteile

Heck-Kupplung



1a R=H
 1b R= 5-OMe
 1c R= 4,5-OMe
 1d R= 5-NO₂

2a R=H
 2b R= 5-OMe
 2c R= 4,5-OMe
 2d R= 5-NO₂

Präparation PP1

Synthese der Verbindung (2a) durch eine Heck-Kupplung aus 2-Brombenzaldehyd (1a) mit Methylacrylat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ als Katalysator):

[0350] Ein Gemisch aus 2-Brombenzaldehyd (1a) (24,5 g, 132 mmol), Methylacrylat (17,9 ml, 199 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (590 mg, 2,65 mmol, 2 Molprozent), PPh_3 (1,39 g, 5,30 mmol, 4 Molprozent) und Et_3N (46 ml, 331 mmol) wird bei 80°C für 15 h gerührt. Eine große Menge des gelben Feststoffs wird nach der vollständigen Reaktion gebildet. Das Gemisch wird auf RT gekühlt, konzentriert und mit H_2O (200 ml) gemischt. Der organische Feststoff wird durch Filtration gesammelt und dann auf ein Kissen aus Silicagel (25 g) ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$ 1:1) unter Bildung eines dunkelgelben Feststoffs gegeben. Der Feststoff wird durch Kristallisation (100 ml EtOAc Bodenschicht, 120 ml Hexan obere Schicht) unter Bildung von 17,57 g (70 %) (100 % rein gemäß NMR) eines ersten Kristallisats und 5,23 g (21 %) (95 % gemäß NMR) eines zweiten Kristallisats der Verbindung 2a gereinigt.

Präparation PP2

Synthese der Verbindung (2a) gemäß einer Heck Kupplung aus 2-Brombenzaldehyd (1a) mit Methylacrylat ($\text{R}=\text{H}$) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ als Katalysator):

[0351] Die Verbindung 1a (9,998 g, 54,04 mmol) wird in Toluol (20 ml) bei RT gelöst. Methylacrylat (5,996 g, 69,65 mmol, 1,29 Äquivalente), NEt_3 (15 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ werden nacheinander zugegeben und das Gemisch wird unter Rückfluss gerührt. Nach 2 Stunden kann sich das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen. Dann wird der ausgefällte Katalysator durch Filtration entfernt. Der Katalysator wird mit Toluol (2×10 ml) gewaschen und die Filtrate werden unter verringertem Druck zur Trockne konzentriert. Das restliche Öl wird unter Vakuum übers Wochenende unter Bildung eines rohen Feststoffs (11,449 g) getrocknet. Der Feststoff wird mit Isopropanol (25 ml) aufgenommen und über Nacht bei RT gerührt. Dann wird der Niederschlag filtriert und mit Isopropanol (5 ml) gewaschen. Der nasse Kuchen (8,240 g) wird über Nacht bei RT unter Bildung eines hochreinen 2-Carboxaldehydmethylcinnamats mit 74 % Ausbeute (7,627 g, 40,1 mmol) getrocknet.

Präparation PP3

Heck Kupplung der Verbindung 1b und Methylacrylat zur Bildung der Verbindung 2b ($\text{R} = 5\text{-OMe}$):

[0352] Ein Gemisch aus 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (1 b) (4,5 g, 20,9 mmol, Aldrich), Methylacrylat (2,7 g, 1,5 Äquivalente, 2,83 ml), Et_3N (7,4 g, 3,5 Äquivalente, 10,2 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (93 mg, 0,02 Äquivalente) und $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ wird gerührt und über 2–3 Tage auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt und zwischen EtOAc (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsalzlösung (1×50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines gelbbraunen Öls (5,01 g, 109 %) konzentriert. Dieses rohe Öl wird in einem heißen Lösemittel aus Hexan/ EtOAc (80 ml/15 ml) unter Bildung der Verbindung 2b als blassgelber Feststoff (3,5 g, 76 %) gereinigt.

Präparation PP4

Heck-Kupplung der Verbindung 1c und Methylacrylat unter Bildung der Verbindung 2c ($\text{R} = 4,5\text{-OMe}$):

[0353] Zu einer Lösung der Verbindung 1c (906 mg, 3,70 mmol) in Toluol (2 ml) wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0,074 mmol, 2 Molprozent), $\text{P}(\text{O-Tolyl})_3$ (45 mg, 0,148 mmol, 4 Molprozent), Methylacrylat (0,5 ml, 5,55 mmol) und Et_3N (1,5 ml, 11,1 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei 80°C für 21 h gerührt, auf RT gekühlt und mit H_2O (40 ml) gemischt. Die organischen Verbindungen werden mit EtOAc (50 ml) extrahiert, mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie unter Bildung von 466 mg (47 %) der gewonnenen Verbindung 1c gefolgt von 450 mg (49 %) der Verbindung 2c (4,5-OMe) gereinigt.

Präparation PP5

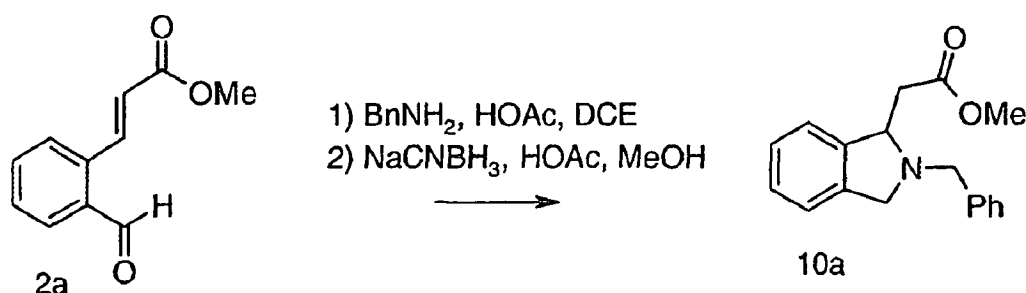
Heck-Kupplung der Verbindung 1d und Methylacrylat unter Bildung der Verbindung 2d ($\text{R} = 5\text{-NO}_2$):

[0354] Das Verfahren ist dasselbe wie das für die Verbindung 2c, wobei 82 % der Verbindung 2d nach der

Reinigung gebildet werden.

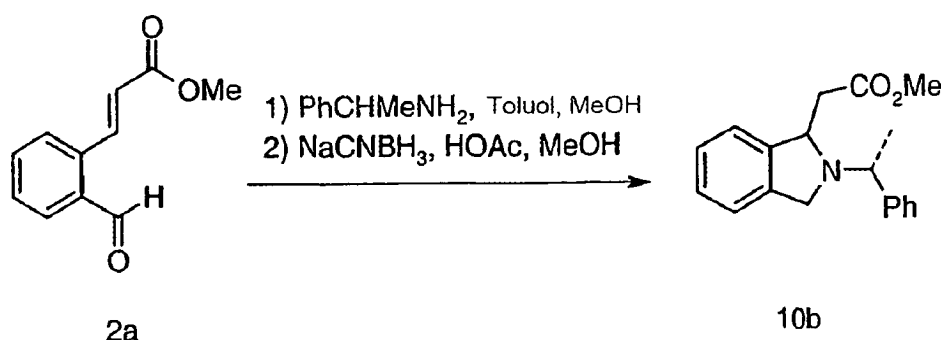
Präparation PP6

Reduktive Aminierung



[0355] Reduktive Aminierung der Verbindung (2a) mit Benzylamin unter Bildung von Isoindolin (10a). Zu einer Lösung der Verbindung 2a (11,27 g, 59,2 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (60 ml) wird BnNH₂ (6,47 ml, 59,2 mmol) gefolgt von HOAc (5,1 ml, 89 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 1 h gerührt. NaCNBH₃ (5,58 g, 88,8 mmol) und MeOH (30 ml) werden dann zu der obigen Lösung gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei RT für weitere 2 h gerührt und mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (150 ml) gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Bildung von 15,3 g des rohen Produkts der Verbindung 10a konzentriert, das für die nächste Hydrogenolysereaktion verwendet wird.

Präparation PP7

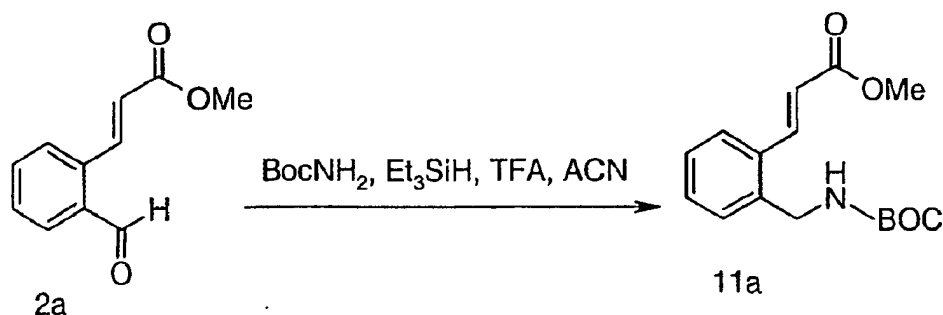


Eintopfverfahren aus 2-Carboxaldehydmethylcinnamat zur Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts mittels NaBH₃CN:

[0356] 2-Carboxaldehydmethylcinnamat 2a (3,254 g, 17,1 mmol) wird in einem 1:1 MeOH:PhCH₃ Gemisch (20 ml) bei RT gelöst. R-(+)-Phenethylamin (2,073 g, 17,1 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. HPLC zur Verfahrenskontrolle zeigt an, dass die Iminbildung vollständig ist. Dann werden AcOH (2,055 g, 34,2 mmol) und NaBH₃CN (2,15 g, 34,2 mmol) nacheinander bei RT zugegeben und das Reaktionsgemisch wird mit einem Wasserbad gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht nachgerührt. Wasser (10 ml), MeOH (20 ml) und 37 % HCl (2,8 ml) werden nacheinander zugegeben und die organische Phase wird extrahiert. Die wässrige Phase wird mit PhCH₃ (10 ml) gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 5 N NaOH (20 ml) basisch gemacht und MeOH wird zur teilweisen Entfernung des MeOH konzentriert. Eine Extraktion mit EtOAc (2 × 25 ml) wird ausgeführt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und mit EtOAc (10 ml) gewaschen. Die Filtrate werden unter verringertem Druck konzentriert und das restliche Öl wird unter Vakuum über Nacht bei RT unter Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts 10b mit 92 % Ausbeute (4,642 g, 15,7 mmol) getrocknet. Die prozentualen HPLC Flächen zeigen an, dass die 2 Diastereomere in einem 55:45 Verhältnis hergestellt werden. Die ¹H NMR bestätigt dieses Ergebnis durch Integration der Methylgruppe des Phenethylsubstituenten.

[0357] Anmerkung: Die Heck oder Heck-Typ Kupplung wird in Toluol mit einem leichten Überschuß an Methylacrylat ausgeführt, das durch Destillation vor der MeOH und der R-(+)-phenethylaminzugabe entfernt wird.

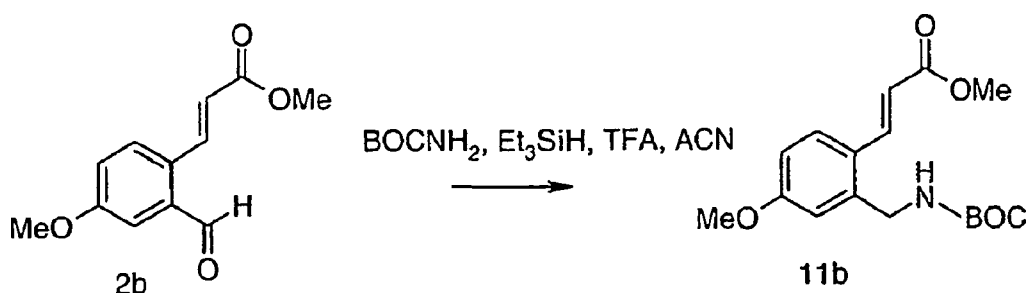
Präparation PP8



Reduktive Aminierung der Verbindung (2a) mit t-Butylcarbamat unter Bildung der Verbindung (11a):

[0358] Zu einer Lösung des Aldehyds 2a (238 mg, 1,25 mmol) in CH_3CN (8 ml) wird t-Butylcarbamat (439 mg, 3,75 mmol) gefolgt von Triethylsilan (0,6 ml, 3,75 mmol) und TFA (0,19 ml, 2,5 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt, mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (20 ml) gestoppt und mit EtOAc (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1) unter Bildung von 317 mg (87 %) der Verbindung 11a gereinigt.

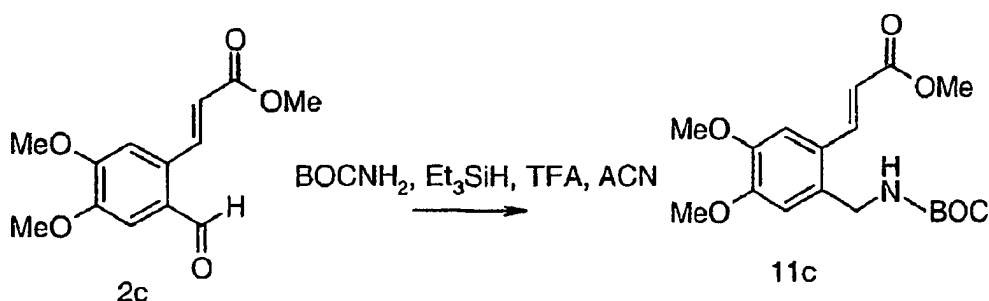
Präparation PP9



Reduktive Aminierung der Verbindung 2b mit t-Butylcarbamat zur Bildung der Verbindung 11b:

[0359] Ein Gemisch des Aldehyds 2b (600 mg, 2,72 mmol), Et_3SiH (955 mg, 3 Äquivalente, 1,31 ml), TFA (620 mg, 2 Äquivalente, 420 μl), t-Butylcarbamat (980 mg, 3 Äquivalente) in Acetonitril (15 ml) werden bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der rohe Rückstand wird auf einer Blitzsäule (100 g SiO_2 , 7:1 \rightarrow 6:1 Hexan/EtOAc) gereinigt. Es werden 307 mg gutes gewünschtes Produkt der Verbindung 11b (35 %) gewonnen, wobei 195 mg des Produkts mit Aldehyd SM (22 %) verunreinigt sind.

Präparation PP10

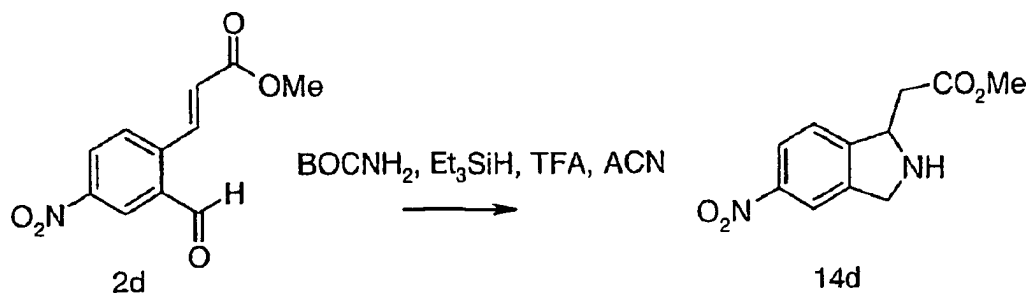


Reduktive Aminierung der Verbindung (2c) mit t-Butylcarbamat zur Bildung der Verbindung (11c):

[0360] Zu einer Lösung des Aldehyds 2c (411 mg, 1,64 mmol) in CH_3CN (10 ml) wird t-Butylcarbamat (580 mg, 4,93 mmol) gefolgt von Triethylsilan (0,8 ml, 4,93 mmol) und TFA (0,25 ml, 3,28 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt, mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (30 ml) gestoppt und mit EtOAc (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet

(Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1, Hexan/EtOAc 1:1) unter Bildung von 535 mg (93 %) der Verbindung 11c gereinigt.

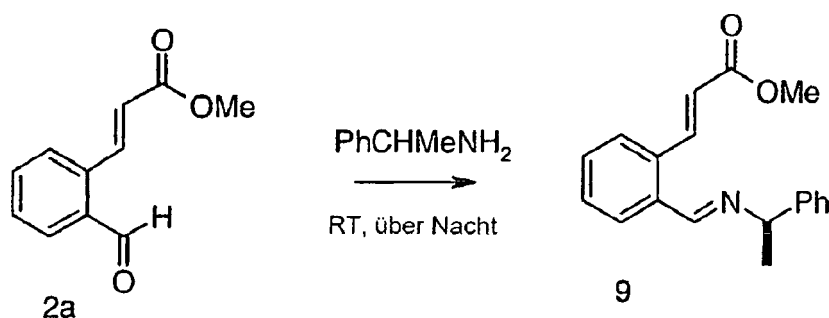
Präparation PP11



[0361] Zu einer Lösung der Verbindung 2d (1,02 g, 4,34 mmol) in CH₂Cl₂/CH₃CN (1:1, 24 ml) werden BocNH₂ (1,5 g, 13,02 mmol), Et₃SiH (2,1 ml, 13,02 mmol) und TFA (0,067 ml, 8,67 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 7 h gerührt. Während der Reaktion bildet sich ein Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (30 ml) gestoppt und mit CH₂Cl₂ (40 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Hexan/EtOAc 3:1, dann CH₂Cl₂/EtOAc 10:1) unter Bildung von 2,08 g eines gelben Feststoffs gereinigt, der noch BocNH₂ enthält. Das Produkt ist nicht das gewünschte Boc-Carbamat 14c. Das LC-MS Ergebnis zeigt, dass das Produkt das Schiff-Basenzwischenprodukt ist.

[0362] Zu dem obigen Produkt (420 mg) in CH₂Cl₂ (10 ml) werden Et₃SiH (1 ml) und TFA (0,4 ml) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 1 h gerührt und eine kleine Menge der Probe wird zur NMR verwendet. Eine NMR Analyse zeigt, dass das Ausgangsmaterial verbraucht ist und das Produkt die Verbindung 14c ist. Dann wird TFA (0,7 ml) zu dem obigen Gemisch gegeben und die entstehende Lösung wird bei RT für weitere 5 h gerührt und konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc (20 ml) gelöst und mit H₂O (10 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit gesättigtem NaHCO₃ (30 ml) basisch gemacht und die organischen Verbindungen werden mit CH₂Cl₂ (2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Bildung von 218 mg der cyclisierten Verbindung 14c konzentriert.

Präparation PP12

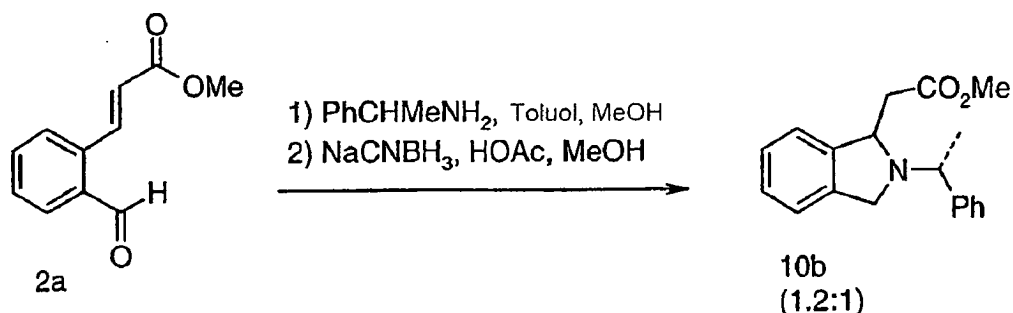


Kondensation der Verbindung 2a mit α-Methylbenzylamin zur Bildung des Imins 9:

[0363] 2-Carboxaldehydmethylcinnamat 2a (0,897 g, 4,72 mmol) wird in MeOH (10 ml) bei RT gelöst. R-(+)-Phenethylamin (0,577 g, 4,76 mmol) wird zugegeben und die Lösung wird unter Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Eine HPLC in Prozesskontrolle zeigt an, dass die Iminbildung vollständig ist. Das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer verdampft und das entstehende Öl wird bei RT unter Vakuum über Nacht getrocknet. Die Schiffsche Base 9 wird beinahe quantitativ erhalten (1,412 g, 4,81 mmol).

Präparation PP13

Michael-Addition



[0364] Die Verbindung aus α -Methylbenzylamin wird als Hilfsmittel aufgetragen. Wie oben gezeigt ergibt die Eintopfreaktion des Aldehyds 2a und α -Methylbenzylamin 90 % der Verbindung 10b in einem Verhältnis von 1,2:1.

Schrittweise Reduktion, Aminierung und Cyclisierung:

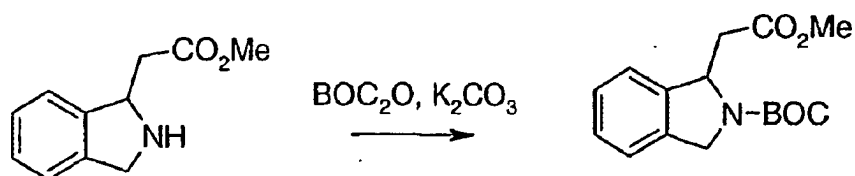
[0365] Eine Kondensation des Aldehyds 2a mit α -Methylbenzylamin in Acetonitril, Methanol, Methanol/Toluol (1:1) oder Toluol ergibt das Imin 9 in ausgezeichneter Ausbeute. Eine Reduktion des Imins wird anfänglich bei RT mit $\text{NaCNBH}_3/\text{HOAc}$ ausgeführt. Als Ergebnis wird ein schlechtes ee Verhältnis (1,2:1) erhalten, ähnlich zu dem vorher beschriebenen Eintopfverfahren. Aber wenn die Reaktion mit NaBH_4/TFA bei RT ausgeführt wird, wird das Verhältnis auf 2:1 verbessert. Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -78°C wird das Verhältnis auf 5 bis 6:1 verbessert.

Präparation PP14

Cyclisierung von t-Butylcarbammat (11a):

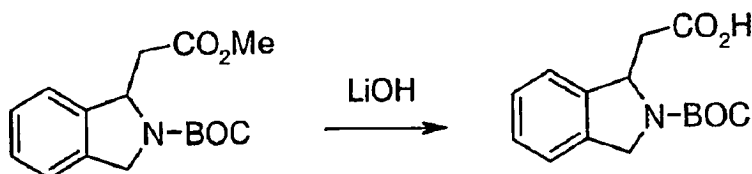
[0366] Der N-Boc-Isoindolinmethylester 12 wird original aus der Verbindung 11a durch Schutzgruppenabspaltung des Boc mit TFA gefolgt von einer basischen Aufarbeitung und Schutzgruppenanbringung mit einer Boc Gruppe synthetisiert. Dieses Verfahren wurde durch ein Einschrittverfahren gewaltig verbessert.

Präparation PP15



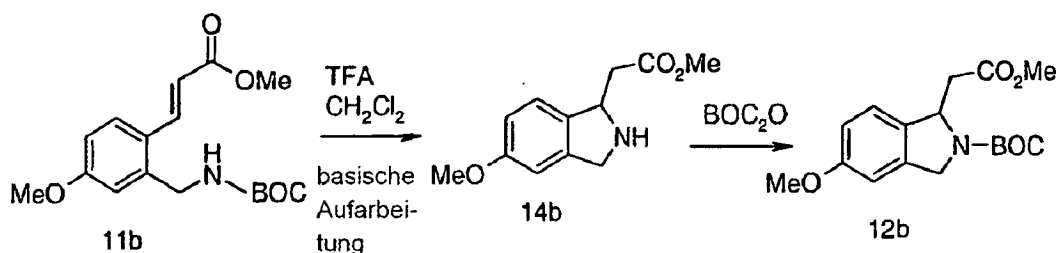
[0367] In einem 3 Liter fassenden Dreihalsrundbodenkolben, der mit einem Stickstoffeinlass, einem Thermo-element und einem mechanischen Rührer ausgestattet ist, wird eine Lösung aus 160 g (1,15 mol) K_2CO_3 in 180 ml Wasser bei RT gerührt. Festes BOC Anhydrid (120 g, 0,55 mol) wird in einer Portion zur Bildung einer halbfesten Lösung zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wird eine Lösung des rohen Aminoesterausgangsmaterials, 87 g (0,46 mol) in 120 ml THF langsam mit einer derartigen Geschwindigkeit gegeben, dass die innere Temperatur unter 35°C gehalten wird. Es wird ein mildes Aufschäumen beobachtet. Das Reaktionsgemisch wird für 18 Stunden bei RT gerührt. Eine Analyse eines Reaktionsaliquots mittels NMR (DMSO-d_6) zeigt das gewünschte Produkt. Die Reaktion wird mit Kochsalzlösung verdünnt und das Produkt wird mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung eines dunklen Öls, 150,1 g, > 100 % Ausbeute, konzentriert. Das rohe Material wird im nächsten Schritt aufgenommen.

Präparation PP16



[0368] In einem 3 Liter fassenden Dreihalsrundbodenkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermoelement und einem Rückflusskühler ausgestattet ist, wird eine Lösung aus 150 g (etwa 0,46 mol) des rohen N-BOC Esterausgangsmaterials in 750 ml Methanol bei RT gerührt. Zu der Lösung werden 750 ml Wasser gegeben und das trübe Gemisch wird kräftig gerührt. Festes LiOH, 25 g (1,03 mol) wird in kleinen Portionen so zugegeben, dass die innere Temperatur unter 45°C bleibt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird die Reaktion über Nacht bei RT gerührt und es entwickelt sich eine dunkelgrüne Farbe. Nach 18 Stunden wird die Reaktion unter Bildung eines dicken Halb-Feststoffs konzentriert. Das rohe Produkt wird in EtOAc gelöst und mit 1 N HCl schnell gewaschen, gefolgt von zwei Kochsalzwaschschritten. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Bildung von 81 g eines dunkelgrünen Feststoffs konzentriert. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit Methylenchlorid rückextrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Bildung von 6 g eines dunkelgrünen Feststoffs konzentriert. Beide Feststoffe werden unter Bildung von 87 g des gewünschten Produkts vereinigt, was mittels NMR (DMSO₆) bestätigt wird.

Präparation PP17



Synthese der Verbindung 14B:

[0369] Die N-Boc Verbindung 11 b (200 mg, 0,62 mmol) wird in CH₂Cl₂ (1,0 ml) gelöst. Die klare hellgelbe Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dann wird TFA (~710 mg, 10 Äquivalente, ~500 µl) mittels einer Spritze zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die klare hellbraune Lösung wird bei RT über Nacht gerührt. Eine TLC (3:1 Hexan/EtOAc, UV) bestätigt die Vollständigkeit der Reaktion. Das TFA wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt. EtOAc wird zugegeben und wieder konzentriert (zweimal). Der rohe Rückstand wird zwischen EtOAc (10–15 ml) und gesättigtem NaHCO₃ (10–15 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Bildung eines hellbraunen nassen Feststoffs (212 mg, 138 %) konzentriert. Eine NMR (CD₃OD) bestätigt das gewünschte Isoindolin 14b. Dieses rohe Isoindolin wird im nächsten Schutzgruppenschritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Präparation PP18

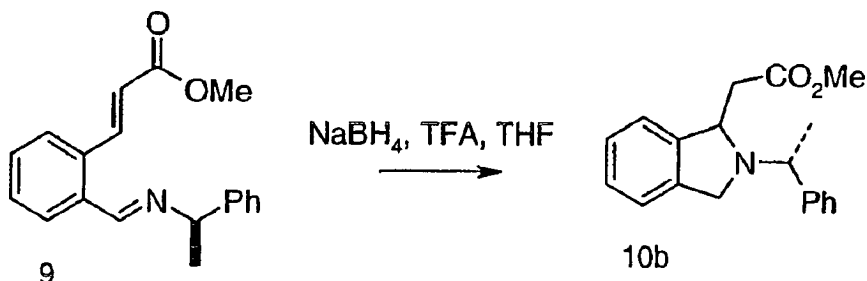
Synthese der Verbindung 12b:

[0370] Zu einem Gemisch des Isoindolins 14b (190 mg, 0,859 mmol), K₂CO₃ (189 mg, 1,5 Äquivalente) in einem Lösemittel aus 1:1 THF/H₂O (1,0 ml) bei RT wird BOC₂O (210 mg, 1,1 Äquivalente) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Eine TLC (3:1 Hexan/EtOAc, UV) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Das Gemisch wird mit EtOAc (15 ml) verdünnt und mit H₂O (1 × 20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (1 × 20 ml) verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen (1 × 20 ml), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Bildung eines klaren braunen Öls (340 mg, 123 %) konzentriert. Dieses rohe Öl wird auf einer präparativen TLC Platte (2 × 1000 µm, Lösemittel 2:1,5:0,5 CHCl₃/Hexan/EtOAc) unter Bildung der Verbindung 12b als klares gelbes Öl (190 mg, 69 %) gereinigt. ¹H und ¹³C NMR (CDCl₃) werden erhalten.

Synthese der Verbindung 12d (5-NO₂) durch Boc-Schutzgruppenanbringung.

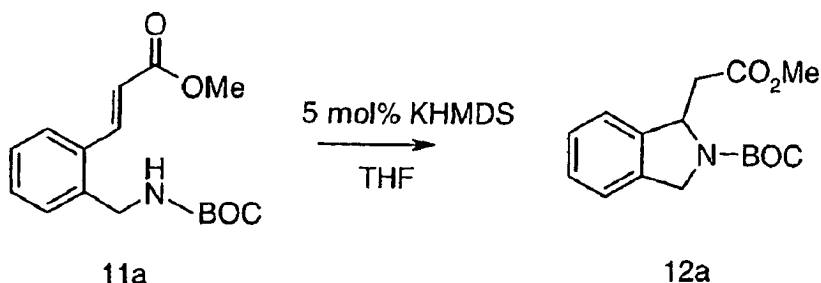
[0371] Die Verbindung wird gemäß demselben Verfahren wie für die Verbindung 12b beschrieben, hergestellt.

Präparation PP20



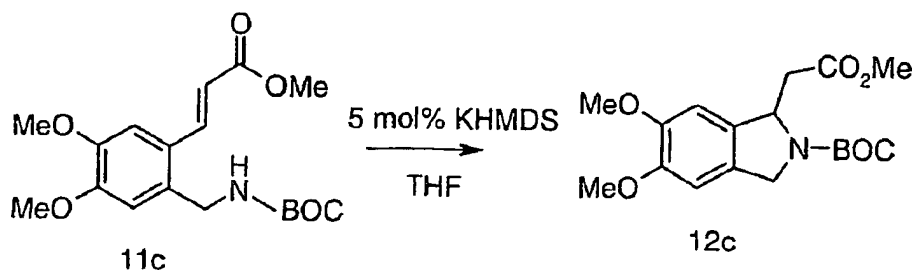
[0372] Das Imin 9 (1,412 g, 4,81 mmol) wird in wasserfreiem THF (10 ml) bei RT gelöst und TFA (5 ml) wird zugegeben. Die schwarze Lösung wird dann auf -78°C (Trockeneisbad) gekühlt und NaBH₄ (0,893 g, 23,6 mmol, 5 Äquivalente) wird in 2 Portionen über 5 Minuten zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch bei -78°C für 3 Stunden gerührt und kann sich über Nacht langsam auf RT erwärmen. Wasser (20 ml), Cyclohexan (10 ml) und EtOAc (20 ml) werden nacheinander zugegeben und die organische Phase wird extrahiert und verworfen. Die wässrige Phase wird mit 5 N NaOH (20 ml) basisch gemacht und zweimal mit einem 2:1 EtOAc/PhCH₃ Gemisch (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und mit EtOAc (10 ml) gewaschen. Die Filtrate werden unter verringertem Druck konzentriert und das restliche Öl wird unter Vakuum über Nacht bei RT unter Bildung des gewünschten cyclisierten Isoindolinprodukts 10b (1,273 g, 4,31 mmol) mit 91,4 % Ausbeute getrocknet. Eine prozentuale HPLC Fläche zeigt an, dass die 2 Diastereomere in einem 84:16 Verhältnis (68 %) hergestellt werden. Eine ¹H NMR bestätigt dieses Ergebnis durch Integration der Methylgruppe des Phenethylsubstituenten.

Präparation PP20



[0373] N-Boc Methylester der Verbindung 11a (36,3 g, 0,125 mol) wird in THF (250 ml) gelöst und die Lösung wird auf etwa 0°C gekühlt. Eine Lösung aus Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (1,24 g, 0,05 mol Äquivalente) wird langsam mittels einer Spritze unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Temperatur wird während der Zugabe um etwa 8 Grad erhöht. Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung wird bei RT für 30–45 Minuten gerührt. Die klare braune Lösung wird in einen Trenntrichter, der etwa 100 ml gesättigtes NH₄Cl enthält, gegossen. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und auf einem Rotationsverdampfer zu einem klaren gelben Öl (37,3 g) konzentriert. Dieses rohe Öl wird auf einer Blitzsäule (600 g SiO₂) mit einem Gradientenlösemittel von 6:1 Hexan/EtOAc (2,1 l), 5:1 Hexan/EtOAc (1,2 l), 4:1 Hexan/EtOAc (1,5 l) gereinigt, um die Verbindung 12a als reines gelbes Öl (34,5 g, 95 %) zu erhalten.

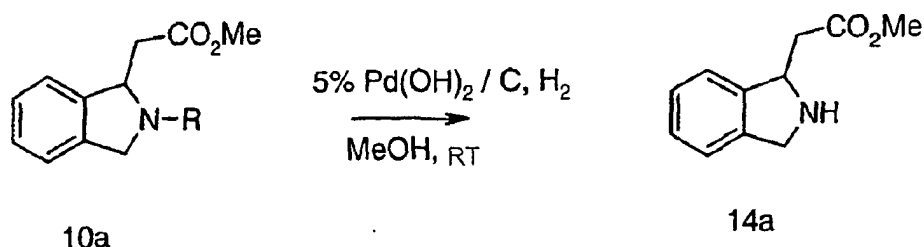
Präparation PP21



[0374] Zu einer Lösung der Verbindung 11c (535 mg, 1,52 mmol) in THF (10 ml) wird KHMDS (0,5 M in Toluol, 0,1 ml, 0,05 mmol, 2 Molprozent) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 20 min gerührt, mit gesättigter NH_4Cl Lösung (20 ml) gestoppt und mit EtOAc (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rückstand wird durch ein Kissen aus Silicagel (EtOAc/ CH_2Cl_2 1:10) unter Bildung von 530 mg (99 %) der Verbindung 12c als nicht ganz weißer Feststoff filtriert.

Präparation PP22

Schutzgruppenabspaltungen:

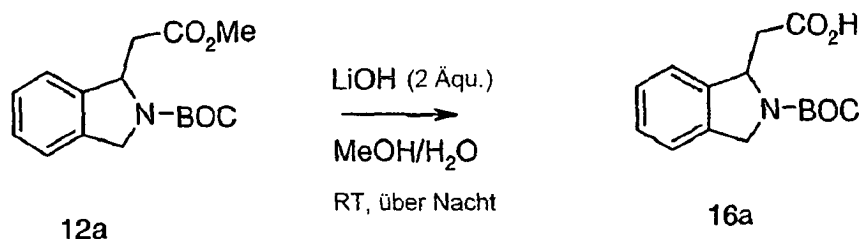


Hydrogenolyse der Verbindung 10a (R = Bn) zur Bildung der Verbindung 14a:

[0375] Zu einer Lösung der rohen Verbindung 10a (15,3 g, 54,4 mmol) in MeOH (100 ml) wird $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (Pearlman's Katalysator, 1,02 g, 6 Molprozent) in einer Parr-Schüttlerflasche gegeben. Die Suspension wird unter 30 psi H_2 Druck über Nacht in dem Parr-Schüttler geschüttelt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Filtrat wird unter Bildung von 10,1 g der rohen Verbindung 14a als braunes Öl konzentriert.

[0376] (Das Verfahren ist dasselbe für das Methylbenzylaminisoidolinsubstrat 10b).

Präparation PP23



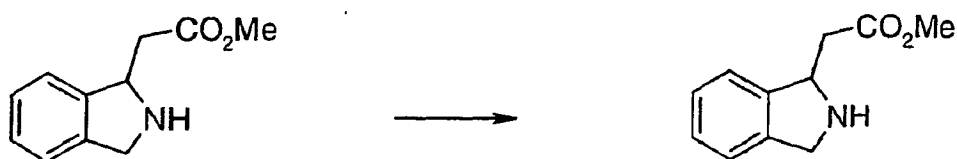
[0377] In einer typischen Reaktion wird ein Gemisch des Isoindolinesters 12a (92 mg, 0,316 mmol) mit 1:1 MeOH/ H_2O (2 ml) mit LiOH (15 mg, 2 Äquivalente) bei RT über Nacht behandelt. Das Gemisch wird mit CH_2Cl_2 (5 ml) und Wasser (5 ml) verdünnt. Der pH des Reaktionsgemisches wird mit 10 % NaHSO_4 Lösung auf pH 1–3 eingestellt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (1×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung der Verbindung 16a als blassgelber Schaum (76 mg, 87 %) konzentriert. NMR (CDCl_3) zeigt ein sauberes gewünschtes Säureprodukt.

[0378] Es ist bekannt, dass die Reaktion mehr als 6 Stunden dauern muss. Der rohe Schaum kann durch Aufschlämmung in warmem Hexan gereinigt werden und wird dann zur Bildung des hellbraunen Feststoffs filtriert.

Eine Hydrolyse mittels KOH (2–5 Äquivalente) mit 1:1 MeOH/H₂O über Nacht würde dasselbe Ergebnis erzielen.

Präparation PP24

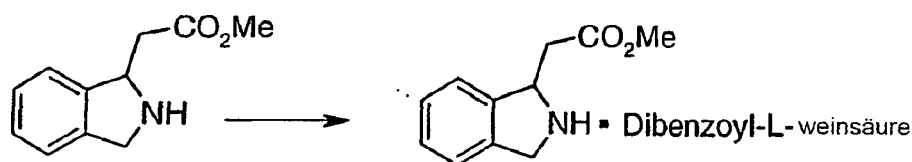
Auftrennung:



Reinigung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters:

[0379] Eine Lösung des rohen Materials (97,62 g) Isoindolincarbonsäuremethylester in CH₂Cl₂ (350 ml) wird mit 1 M HCl (400 ml, 200 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Portionen werden mit CH₂Cl₂ (4 × 250 ml) gewaschen und dann mit K₂CO₃ Lösung (85 g in 150 ml Wasser) basisch gemacht. Das Gemisch wird mit CH₂Cl₂ (6 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄) und unter Bildung eines partiell abgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters als Öl (33,2 g) konzentriert. 60 % ee gemäß chiraler CE.

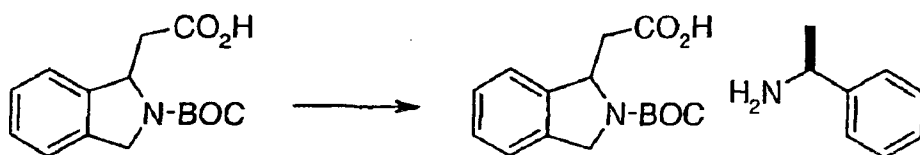
Präparation PP25



Auftrennung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters:

[0380] Eine Lösung des partiell aufgetrennten Isoindolincarbonsäuremethylesters (33,24 g, 0,174 mol) in EtOH (130 ml) wird langsam mit einer Lösung aus Dibenzoyl-L-weinsäure (56,06 g, 0,156 mol) in EtOH (200 ml) behandelt. Die Lösung wird mit Produkt angeimpft und bei RT für 4 Stunden gerührt. Das reine Produkt wird durch Filtration gesammelt, mit EtOH (30 ml) gewaschen und zu nicht ganz weißen Kristallen (60,49 g) getrocknet. 96,5 % ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP26



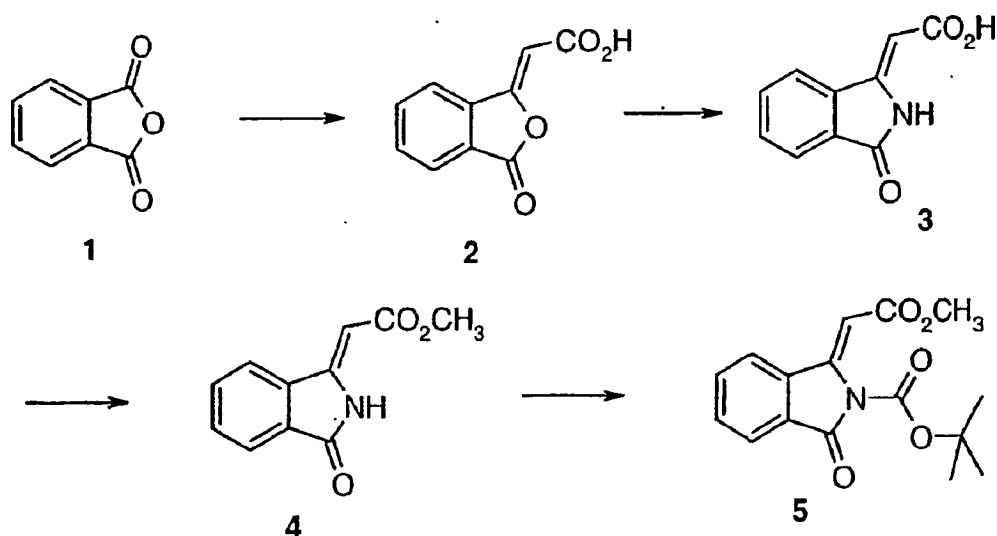
Auftrennung der N-BOC Isoindolincarbonsäure:

[0381] Eine Lösung/Aufschlämmung der racemischen N-BOC-Isoindolincarbonsäure (114,5 g, 0,413 mol) in EtOAc (1000 ml) wird langsam mit Triethylamin (28,8 ml, 0,206 mol), gefolgt von (S)-(-)-α-Methylbenzylamin behandelt. Die Lösung wird mit dem Produkt angeimpft und bei RT über Nacht gerührt. Das Produkt wird durch Filtration gesammelt, mit EtOAc (200 ml) gewaschen und zu einem weißen Pulver (62,98 g) getrocknet. 97,6 % ee gemäß chiraler CE.

Asymmetrische Hydrierungsverfahren:

Teil I: Synthese des Z-Isomers (Vorläufer der asymmetrischen Hydrierung)

Schema P1



Präparation PP27

[0382] Das Z-Isomer der Verbindung 5 wird wie in Schema P1 angegeben, synthetisiert. Von der Verbindung 5 wird gemäß HPLC und ^1H NMR gezeigt, dass sie ein einzelnes Isomer ist. Die Doppelbindungsstereochemie ist aus vergleichenden NOE Daten mittels des beschriebenen E-Isomers (Schema P1) abgeleitet. Die beste chirale Induktion wird unter Verwendung der Verbindung 8/Ferrotan/MeOH-THF erreicht. In Hinblick auf die Umwandlung der Verbindung 9 in die Verbindung 10, das eine formale asymmetrische Synthese des Isoindolens 10 darstellen würde, wird dies mittels Super Hydrid- $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ erreicht. Jedoch ist das Produkt ein Gemisch der Verbindung 10 und der entsprechenden De-BOC (Schutzgruppen sind abgespalten) Verbindung.

Präparation PP28

Verbindung 2 (Schema P1)

[0383] Phthalsäureanhydrid (751,5 g, 5,014 mol), Kaliumacetat (498 g, 5,014 mol) und Essigsäureanhydrid (1 l) werden zusammen unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird langsam auf 145–150°C erwärmt und für 10 Minuten gerührt und dann bei 140°C für 20 Minuten. Das Gemisch kann sich langsam auf 80°C über 1 Stunde abkühlen. Drei Volumina Wasser werden zugegeben, wobei ein Feststoff ausfällt. Nach der Filtration wird der filtrierte Feststoff mit warmem Wasser gewaschen und so trocken wie möglich für 30 Minuten abgenutscht. Der Feststoff wird dann entsprechend mit Ethanol und Aceton gewaschen. Falls erwünscht kann eine weitere Reinigung durch Aufschlännen des Feststoffs in Aceton bei Raumtemperatur für 15 Minuten und dann Filtration erreicht werden. Ein Trocknen im Vakuum bei 50°C für 20 Stunden ergibt die Verbindung 2 als nicht ganz weißen Feststoff, 470 g (48 %) mit einer NMR Reinheit von etwa 90 %.

Präparation PP29

Verbindung 3 (Schema P1)

[0384] Die Verbindung 2 (470 mg, 2,47 mol) wird zu einem gerührten wässrigen Ammoniak (470 ml konz. NH_3 in 4,7 l Wasser) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann filtriert. Der filtrierte Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Das vereinigte wässrige Filtrat und die Waschschröte werden vorsichtig mit 6 M wässrigem HCl (2,35 l) angesäuert. Der Niederschlag wird durch Filtration entfernt und im Vakuum bei 50°C unter Bildung der Verbindung 3 als gelber Feststoff, 259 g (52 %) getrocknet.

Präparation PP30

Verbindung 4 (Schema P1)

[0385] Die Verbindung 3 (511 g, 2,7 mol) wird in Toluol aufgeschlämmt (10 Vol.) Thionylchlorid (385 g, 3,24 mol) wird über 10 Minuten zu dem gerührten Gemisch gegeben, das dann am Rückfluss für 1,5 Stunden erhitzt wird. Eine ^1H NMR Analyse zeigt etwa 80 % Umwandlung zum Säurechlorid. Dann wird DMF (3,7 ml) zugegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für weitere 3 Stunden erhitzt. Das entstehende Gemisch kann sich auf 35°C abkühlen und Methanol (1,27 l) wird mit einer derartigen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Reaktionstemperatur bei 30–35°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur für weitere 15 Minuten gehalten und dann im Vakuum unter Bildung der Verbindung 4 als brauner Feststoff, 536 g (quantitativ), konzentriert.

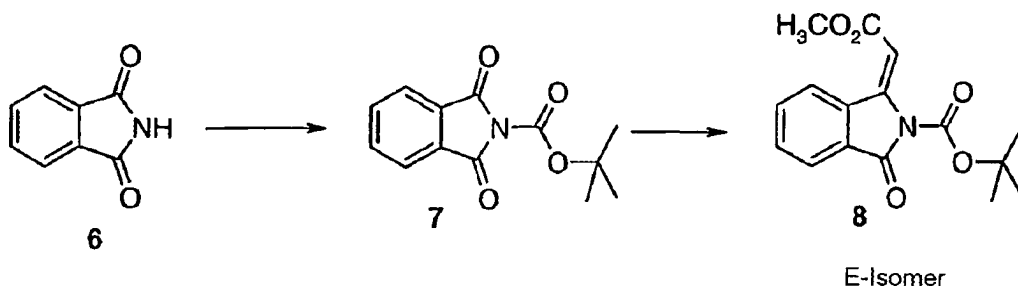
Präparation PP31

Verbindung 5 (Schema P1)

[0386] Die Verbindung 4 (750 g, 3,65 mol) wird in Acetonitril (15 l) gelöst. Das gerührte Gemisch wird auf 0–5°C gekühlt und DMAP (624 g, 5,11 mol) wird in einer Portion zugegeben. Nach 10 Minuten wird Boc-Anhydrid (1115 g, 5,11 mol) in einer Portion zugegeben: Es bildet sich eine leichte Exothermie, die von einer Gasentwicklung begleitet wird. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 5 Stunden gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc gelöst und jeweils mit 10 % wässriger Zitronensäure, gesättigtem wässrigem Na_2CO_3 und Wasser gereinigt. Nach dem Trocknen ergibt eine Konzentration der organischen Bestandteile einen dicken Sirup. Dieses Material wird durch ein Kissen aus Silicagel (1,5 g) unter Elution mit 1:1 EtOAc Hexan gegeben. Die Verbindung 5 wird als dunkler Feststoff isoliert, 619 g (55 %). Eine vorsichtige Chromatographie auf Silicagel unter Elution mit 20 % EtOAc – Hexan ergibt die Verbindung 5 als flauschigen weißen Feststoff.

Schema P2

Teil II: Synthese des E-Isomers (Vorläufer der asymmetrischen Hydrierung)



Präparation PP32

[0387] Das E-Isomer der Verbindung 8 (Schema P2) wird wie in Schema P2 gezeigt, hergestellt.

Präparation PP33

Verbindung 7 (Schema P2)

[0388] Die Verbindung 7 wird gemäß dem Verfahren von Einhorn et al., Synth. Commun. 2001, 31(5), 741–748, hergestellt.

Präparation PP34

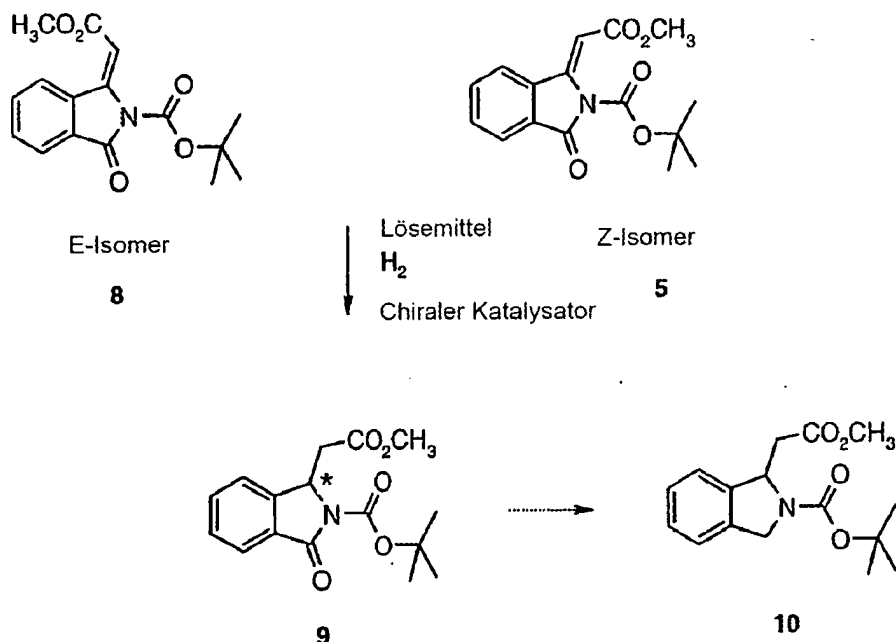
Verbindung 8 (Schema P2)

[0389] Die Verbindung 7 (15,00 g, 60,7 mmol) und Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetat (41,40 g, 121,3 mmol) werden in Toluol (150 ml) aufgeschlämmt. Das Gemisch wird am Rückfluss gerührt und die Reaktion der Verbindung 7 wird mittels GC verfolgt. Nach 1,5 Stunden ist die Reaktion gemäß GC vollständig. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert. Der Feststoff auf dem Filter wird mit Toluol gewaschen,

bis er farblos ist. Die vereinigten Filtrat/Waschschritte werden im Vakuum unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs konzentriert. Dieses Material wird auf Silicagel gegeben und auf Silicagel (1 kg) unter Elution mit 10 % EtOAc – Hexan chromatographiert. Die Verbindung 8 wird als weißes oder blassgelbes Pulver, 5,52 g (30 %) isoliert.

Schema P3

Asymmetrische Hydrierung:

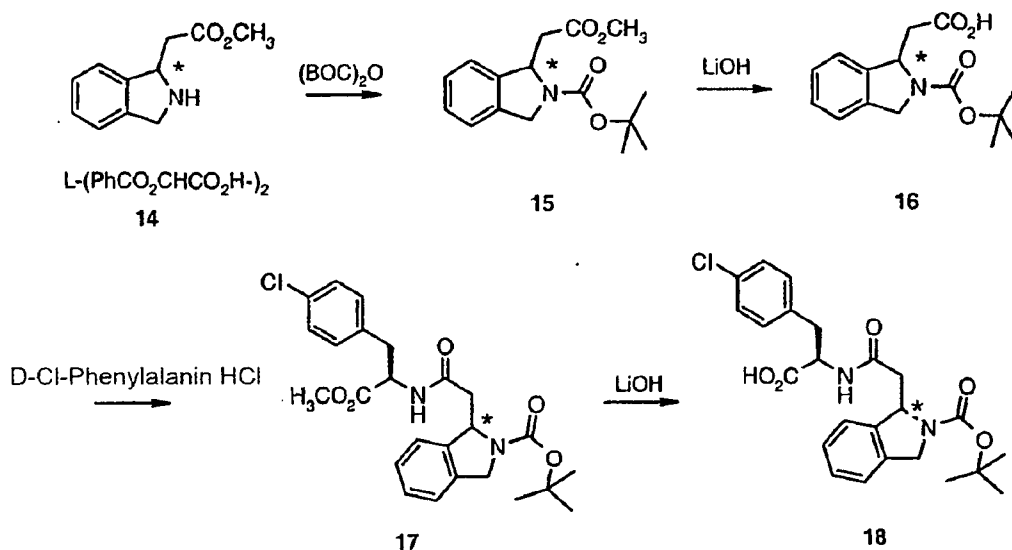


Präparation PP35

[0390] Das Screenen der chiralen Hydrierungsbedingungen zeigt, dass die beste chirale Induktion mittels der Verbindung 8/Ferrotan/MeOH-THF erreicht wird. In Hinblick auf die Umwandlung der Verbindung 9 in die Verbindung 10, was eine formale asymmetrische Synthese des Isoindolins 10 aufbaut, wird dies mittels Super Hydrid- $BF_3 \times OEt_2$ erreicht. Jedoch ist das Produkt ein Gemisch der Verbindung 10 und der entsprechenden De-BOC-Verbindung (abgespaltene Schutzgruppen).

Schema P4

Kupplung des chiralen Isoindolins mit d-4-Chlorphenylalanin mittels des Tartratsalzes:



Präparation PP36

Verbindung 15 (Schema P4)

[0391] Das Tartratsalz der Verbindung 14 (58,00 g, 100,27 mmol) wird in Wasser (580 ml) aufgeschlämmt. Festes NaHCO_3 (25,27 g, 300,8 mmol) wird vorsichtig zugegeben. BOC Anhydrid (22,98 g, 105,28 mmol) wird in einer Portion zugegeben und der Fortschritt der Reaktion wird durch Umkehrphasen HPLC aufgezeichnet. Nach 1 Stunde wird zusätzliches BOC Anhydrid (2,18 g, 10,00 mmol) zugegeben. Die Reaktion ist nach 3 Stunden vollständig (gemäß HPLC). Das Gemisch wird mit EtOAc (2×250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (250 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Verbindung 15 als klares hellbraunes Öl (31,33 g), das mit einer kleinen Menge an t-BuOH und BOC Anhydrid kontaminiert ist. Dieses Material wird direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

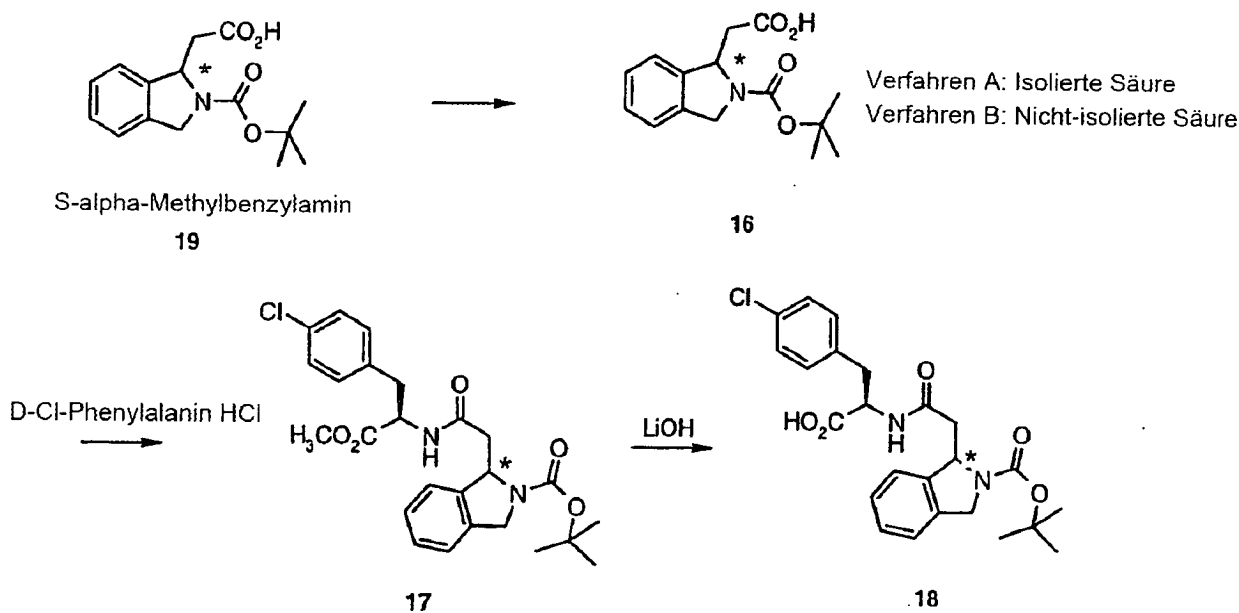
Präparation PP37

Verbindung 16 (Schema P4)

[0392] Der Ester 15 (29,21 g, 100,26 mmol) wird in 3:1 THF – Wasser (100 ml) gelöst. LiOH (6,00 g, 250,65 mmol) wird in einer Portion zu der gerührten Reaktion gegeben. Nach 17 Stunden wird das Gemisch zur Trockne gebracht und der Rückstand wird in Wasser (500 ml) gelöst. EtOAc (250 ml) wird zugegeben und festes NaHSO_4 wird zu dem gerührten Gemisch gegeben, bis der pH 3 ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (250 ml) extrahiert. Die vereinigten EtOAc Phasen werden getrocknet (MgSO_4). Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Säure 16 als hellbraunen Feststoff, 27,10 g (97 %).

Schema P5

Rom α -Methylbenzylaminsalz:



[0393] Die verwendete Chemie wird in Schema P5 gezeigt. Zwei Protokolle werden verwendet: Verfahren A verwendet die isolierte Verbindung 16, Verfahren B verwendet eine Lösung der Verbindung 16, die aus dem aufgetrennten Salz 19 abgeleitet ist.

Präparation PP38

Verbindung 17 (Schema P5, Verfahren A)

[0394] Die Säure 16 (24,18 g, 87,2 mmol) und D-Chlorphenylalaninhydrochlorid (21,81 g, 87,2 mmol) werden in CH_2Cl_2 (100 ml) und DMF (25 ml) gelöst. Das Gemisch wird bei Umgebungstemperatur gerührt. HOBT (13,55 g, 100,3 mmol) und Hunig's Base (45,6 ml, 33,81 g, 261,6 mmol) werden zugegeben. HA-TU (38,13 g,

100,3 mmol) wird in einer Portion zugegeben (es entwickelt sich eine schnelle Exothermie auf 50°C). Das Gemisch wird für 90 Minuten gerührt und dann mit EtOAc (750 ml) verdünnt. Das entstehende Gemisch wird jeweils mit Wasser, 5 % KHSO₄, Kochsalzlösung und gesättigtem NaHCO₃ gewaschen und dann getrocknet. Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die rohe Verbindung 17 als braunen Schaum. Das Produkt wird durch Chromatographie auf Silicagel (1 kg) unter Elution mit 1:1 EtOAc – Hexan gereinigt. Der Ester 17 wird als hellbraunes Pulver isoliert, 38,85 g (94 %).

Präparation PP39

Verbindung 17 (Schema P5, Verfahren B)

[0395] Aufgetrenntes Salz 19 (96,27 g, 232,5 mmol) wird zwischen Wasser (500 ml) und CH₂Cl₂ (250 ml) aufgeteilt. Festes KHSO₄ wird portionsweise zugegeben, bis der pH 2,5 beträgt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und dann filtriert. Zu dieser Lösung wird 4-Chlor-D-phenylalanin (58,16 g, 232,5 mmol), HOBt (34,57 g, 255,8 mmol), Hunig's Base (93,2 ml, 69,13 g, 534,9 mmol) und schließlich HATU (97,26 g, 255,8 mmol) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 18,5 Stunden gerührt und dann auf ein Kissen aus Silicagel (1 kg) gegeben. Dies wird mit 1:1 EtOAc – Hexan gewaschen, bis kein weiteres Produkt eluiert. Der Ester der Verbindung 17 wird als pinkfarbener Schaum, 101,79 g (93 %) isoliert: enthält etwa 1 % nicht umgesetzte Verbindung 16.

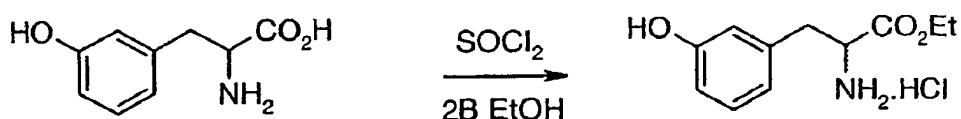
Präparation PP40

Verbindung 18 (Schema P5)

[0396] Der Ester der Verbindung 17 (38,64 g, 81,7 mmol) wird in 3:1 THF – Wasser (200 ml) gelöst. Li-OH (2,15 g, 89,9 mmol) wird zu dem Gemisch gegeben, das bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt wird. Das Lösemittel wird dann im Vakuum entfernt und der übrige Feststoff wird in Wasser (600 ml) aufgenommen. Dieser wird mit MTBE (250 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtO-Ac (250 ml) gerührt und festes KHSO₄ wird portionsweise zugegeben, bis der pH 3 beträgt. Die Phasen werden abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Eine Filtration und Konzentration im Vakuum ergibt die Säure 18 als hellpinkfarbenen Schaum, 38,41 g (35,71 g korrigiert für das restliche Lösemittel, 95 %).

Präparation PP41

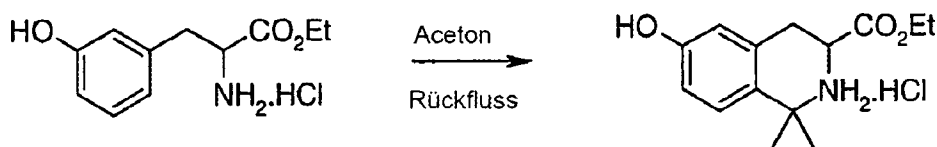
Schritt 1: Veresterung



[0397] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundbodenkolben, der mit einem Rückflusskühler, einem Thermoelement und einem Stickstoffeinlass ausgestattet ist, wird eine Aufschlämmung aus 1000 g (5,4 mol) an m-Tyrosin in 10 l an 2B-3 EtOH auf 5°C gekühlt. Zu der Aufschlämmung werden 350 ml (12,4 mol) Thionylchlorid tropfenweise mittels eines Zugabetrichters bei einer solchen Geschwindigkeit gegeben, dass die Reaktionstemperatur unter 20°C liegt. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktion auf Rückflusstemperatur erhitzt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wird auf ein Drittel ihres Volumens konzentriert und 8 l MTBE werden zugegeben. Die entstehende dicke Aufschlämmung wird für 14 Stunden in einem Rotationsverdampfer bei RT gerührt. Der entstehende Feststoff wird auf einem Filterkissen isoliert und bei 40°C für 48 Stunden unter Bildung von 1288 g (95 %) getrocknet. NMR (DMSO-d₆) zeigt das gewünschte Material.

Präparation PP42

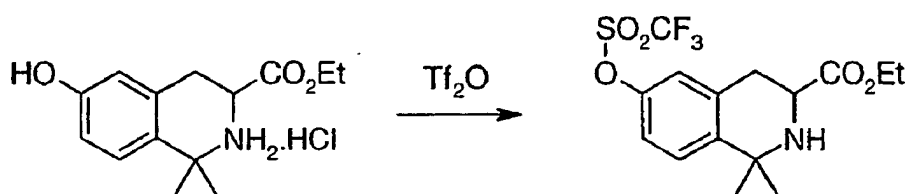
Schritt 2: Pictet-Spengler



[0398] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundbodenkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermoelement und einem Rückflusskühler an der Spitze des Soxhlet Extraktionsgeräts mit 4 Å Sieben ausgestattet ist, wird eine Halb-Lösung aus m-Tyrosinethylesterhydrochlorid 1288 g (5,26 mol) in 13 l Aceton auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Kondensat wird durch die Siebe zur Entfernung des Wassers filtriert. Die Reaktion wird kräftig am Rückfluss für 48 Stunden gerührt. Eine NMR Probe in DMSO_d₆ zeigt die Abwesenheit des Ausgangsmaterials. Die Reaktion wird auf RT gekühlt und unter Bildung eines nicht ganz weißen Feststoffs konzentriert, 1411 g (94 %).

Präparation PP43

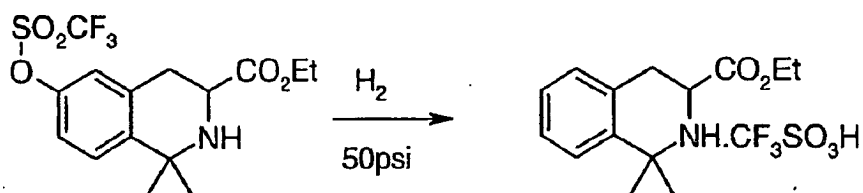
Schritt 3: Triflatbildung:



[0399] In einem 22 l fassenden Vierhalsrundbodenkolben, der mit einem Rückflusskühler, einem mechanischen Rührer, einem Stickstoffeinlass und einem Thermoelement ausgestattet ist, werden 1240 g (4,35 mol) des Ausgangsmaterialsalzes in 12,4 l Methylenchlorid auf 4°C gekühlt. Zu dem Gemisch werden 1452 ml (10,4 mol) Triethylamin gegeben und in die Lösung gerührt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid, 1472 ml (5,22 mol) werden tropfenweise zu der Reaktion bei einer derartigen Geschwindigkeit zugegeben, dass die innere Temperatur unter 10°C beträgt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird auf RT erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wird zu einem Öl konzentriert und dann in 4 l EtOAc gelöst und wieder zu einem Öl konzentriert, um das überschüssige Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu entfernen. Der rohe Rückstand wird in 4 l EtOAc gelöst und mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird isoliert und mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von 1720 g (>100 %) eines rohen dunklen Öls konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Präparation PP44

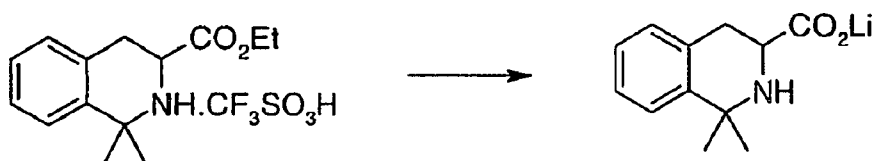
Schritt 4: Desoxygenierung



[0400] Eine Lösung aus 1720 g (4,35 mol) des rohen Ausgangsmaterials in 14 l Aceton wird in einen 10 Gallonen fassenden Edelstahlautoklaven gegeben. Zu der Lösung wird eine Aufschlämmung aus 5 Pd/C in 1,2 l Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird evakuiert und mit H₂ Gas bei 50 psi zweimal gewaschen. Die Reaktion wird über Nacht bei 50°C mit H₂ bei 50 psi gerührt. Ein Probealiquot zeigt an, dass keine Reaktion stattgefunden hat. Das Gemisch wird filtriert und zu einem dicken Öl konzentriert und erneut den Reaktionsbedingungen unterzogen. Nach 18 Stunden zeigt eine NMR eines Probenaliquots die Abwesenheit des Ausgangsmaterials. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird unter Bildung von 1581 g eines nicht ganz weißen Feststoffs (95 %) konzentriert.

Präparation PP45

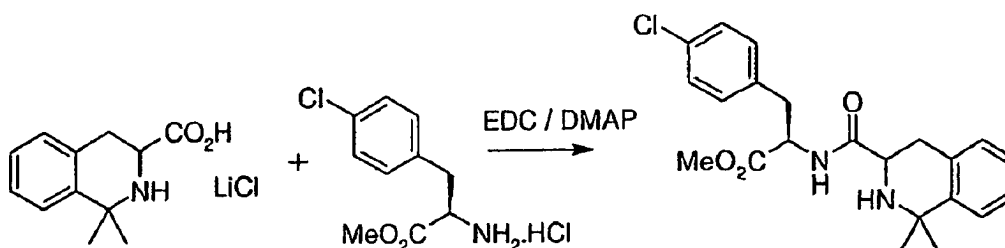
Schritt 5: Hydrolyse/Salzbildung



[0401] Zu einem 2 l fassenden Dreihalsrundbodenkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermoelement und einem Stickstoffeinlass ausgestattet ist, wird ein Gemisch aus 700 g (1,83 mol) des Trifluormethansulfonsäuresalzangangsmaterials gegeben. Eine Lösung aus 427 g (1,83 mol) des Ausgangsmaterials der freien Base in 13,3 l THF wird zugegeben, gefolgt von 700 ml Wasser. Die Halb-Lösung wird kräftig bei RT gerührt. Zu dem Reaktionskolben werden 43,7 g (1,83 mol) an festem LiOH in kleinen Portionen bei einer derartigen Geschwindigkeit gegeben, dass die innere Temperatur unter 35°C bleibt. Die Reaktion wird für 18 Stunden bei RT gerührt und zu einem dicken Öl konzentriert. THF (4 l) wird zugegeben und die Halb-Lösung wird konzentriert. Dies wird mit Toluol wiederholt und der Halb-Feststoff wird unter Hausvakuum auf einem Rotationsverdampfer unter Rühren für 18 Stunden gegeben, wobei sich 650 g eines rohen Feststoffs bilden. Der Feststoff wird in EtOAc wieder aufgeschlämmt, filtriert und unter Bildung von 525 g (68 %) des Lithiumsalzes als nicht ganz weißer Feststoff getrocknet.

Präparation PP46

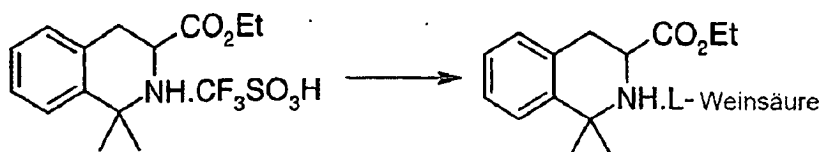
Schritt 6: Kupplung



[0402] Festes D-Chlorphenylalanin, 446 g (1,78 mol), wird zu der halbfesten Lösung gefolgt von 20 g (0,162 mol) DMAP gegeben. Das entstehende Gemisch wird für 15 Minuten gerührt und dann wird festes EDCI (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid), 390 g, (2,03 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt und für 18 Stunden gerührt. Eine Dünnschichtchromatographie (1:1 EtOAc:Hexan) zeigt die Anwesenheit von sehr wenig Ausgangsmaterial. Die Reaktion wird auf RT gekühlt und unter Bildung eines dicken Öls konzentriert. Das rohe Öl wird in EtOAc gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung eines dicken Öls, 426 g, konzentriert. Das rohe Öl wird in mehreren Schritten mittels einer Waters Präp 500 Chromatographieapparatur chromatographiert. Der Eluent besteht aus einem Gradientensystem, 5 %-80 % EtOAc in Heptan bei einer Flussrate von 240 ml/min über 38 Minuten. Die zwei Diastereomere werden getrennt und unter Bildung von 119,04 g für den oberen Fleck und 111,3 g für den unteren Fleck isoliert. Eine Bestätigung für beide gewünschten Diastereomere wird mittels NMR (DMSO₆) erreicht.

Präparation PP47

Auftrennung des Tetrahydroisochinolincarbonsäureethylesters unter Bildung des L-Weinsäuresalzes:



Herstellung der freien Base:

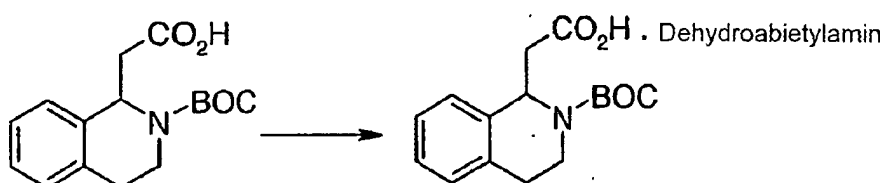
[0403] Ein racemisches Gemisch aus Tetrahydroisochinolincarbonsäure (7,43 g) in EtOAc (60 ml) wird mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (60 ml) und gesättigter Na_2CO_3 Lösung (10 ml) behandelt. Das Gemisch wird gerührt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung der entsprechenden freien Base als Öl (4,85 g) konzentriert.

Auftrennung:

[0404] Ein Gemisch der obigen freien Base (467 mg, 2,0 mmol) und L-Weinsäure (300 mg, 2,0 mmol) in Aceton (4 ml) wird bei RT über Nacht gerührt. Das Titel-L-Weinsäuresalz wird durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen (etwa 2 ml) und zu einem weißen Pulver (367 mg) getrocknet. 100 % ee gemäß chiraler CE.

Präparation PP48

Auftrennung der N-BOC-Tetrahydroisochinolincarbonsäure

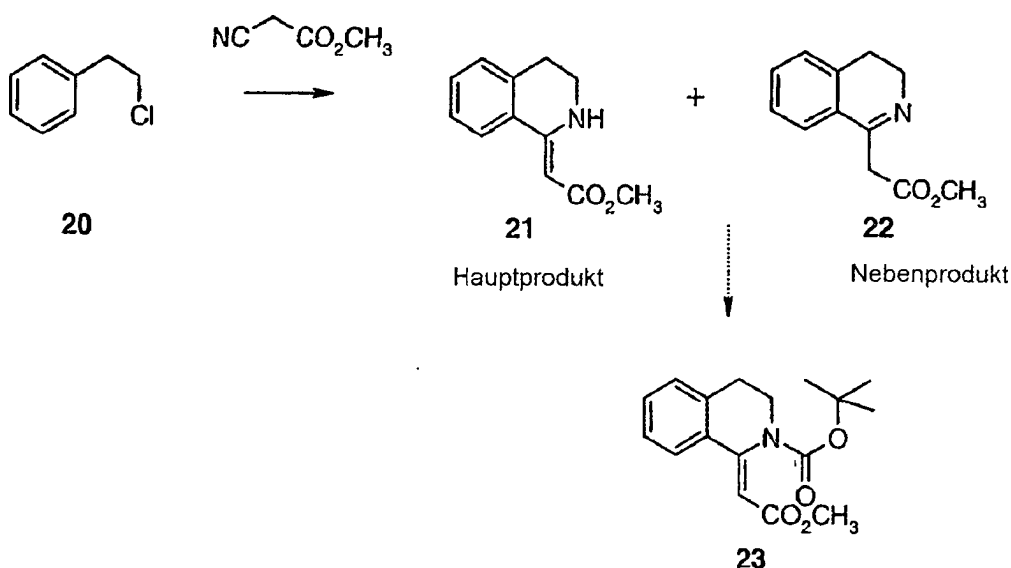


2-{2-[(tert-Butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl}essigsäuredehydroabietylaminsalz:

[0405] Racemische 2-{2-[(tert-Butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl}essigsäure (30,15 g, 103,5 mmol) wird in i-PA (300 ml) gelöst. Dehydroabietylamin (22,11 g, 52,7 mmol eines Gemisches mit 68 Gewichtsprozent) wird zu der Lösung gegeben, die dann auf einem Multiarmschüttler für 63 h geschüttelt wird. Die entstehende dicke Paste wird filtriert und mit i-PA (50 ml, 25 ml) gewaschen. Trocknen in einem 50°C Vakuumofen ergibt einen weißen Feststoff (27,73 g, 52 % ee gemäß chiraler CE Analyse). Das Produkt wird in i-PA (266 ml) wieder aufgeschlämmt und auf einem Multiarmschüttler für 23,5 h geschüttelt. Die dicke Aufschlämmung wird filtriert und mit kaltem i-PA (50 ml, 30 ml) gewaschen. Der Kuchen wird in einem 50°C Vakuumofen getrocknet und das Produkt wird als weißer Feststoff (23,63 g, 40 % Ausbeute, 94 % ee gemäß chiraler CE Analyse) erhalten.

Schema P6

Asymmetrische Hydrierung:



Präparation PP49

[0406] Das Enamin der Verbindung 21 (Schema P6) wird als Substrat für asymmetrische Hydrierungsscreeningstudien hergestellt. Es wird als etwa 10:1 Gemisch mit dem Imin 22 gebildet. Das Enamin (21) kann mit einer NH Schutzgruppe versehen sein, wie mit einer Boc Schutzgruppe. Die entstehende Verbindung 23 kann einer asymmetrischen Hydrierung zur Bildung der Essigsäure oder des Methylacetat substituierten Isochinolins unterzogen werden, was wie vorher beschrieben, in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden kann.

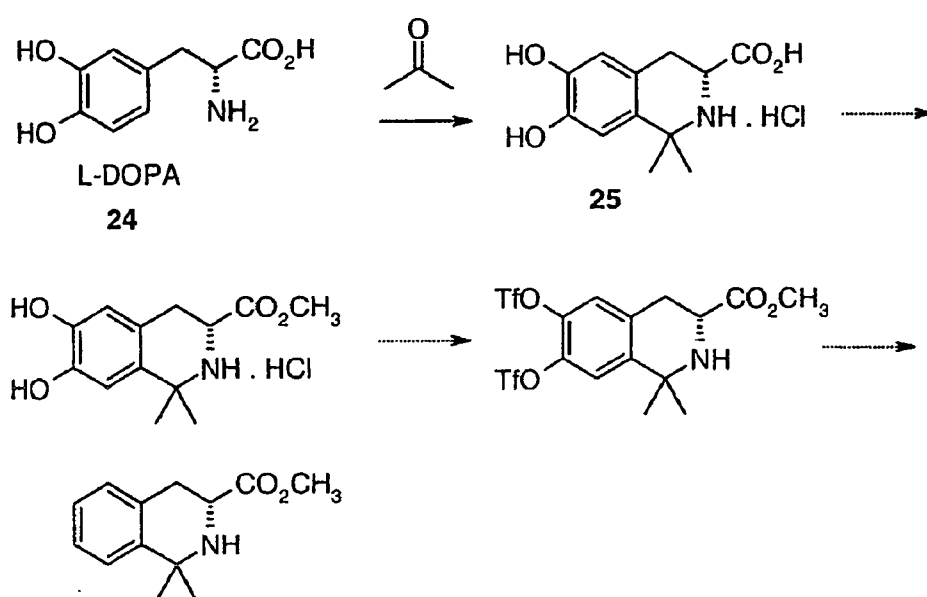
Präparation PP50

Verbindung 21 (Schema P6)

Herstellung wie in W. Sobotka et al., J. Org. Chem., 1965, 30, 3667 beschrieben

Schema P7

Synthese des Gem-Dimethyl TIC:

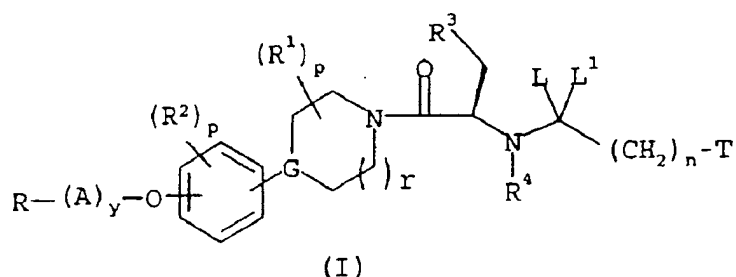


Präparation PP51

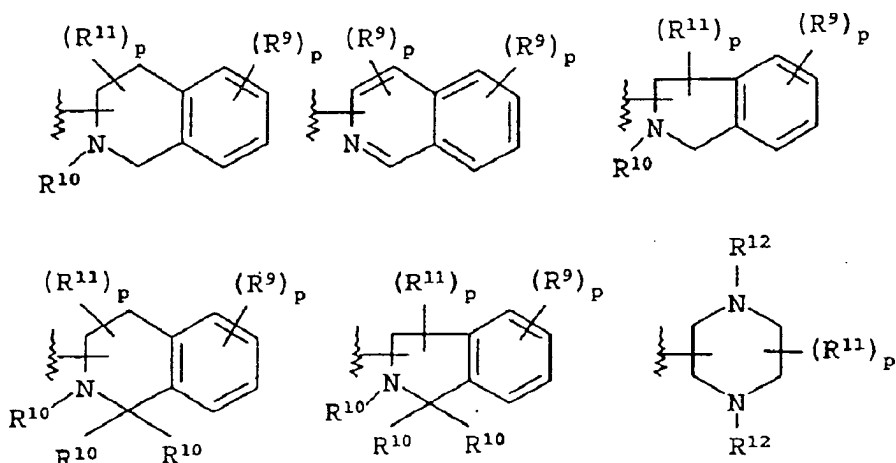
[0407] Die chirale Synthese des Gem-Dimethyl TIC mittels L-DOPA als Ausgangsmaterial an Stelle von Tyrosin wird erfolgreich in der Pictet – Spengler Reaktion mit L-DOPA und Aceton gezeigt. Das Produkt ist ein Gemisch des Ausgangsmaterials 24 und des Produkts 25 (Hauptkomponente). Das Produkt wird mittels allgemeiner Isolierungsverfahren isoliert. Ein alternatives Isolierungsverfahren ist die Umsetzung des Gemisches (24 und 25) mit BOC Anhydrid, wobei das weniger gehinderte N-H in Verbindung 24 zur bevorzugten BOC Schutzgruppenanbringung der Verbindung 24 führt, wobei eine schnelle Abtrennung der Verbindung 25 erfolgen kann. Die Chemie für den Rest der Sequenz beispielsweise, Desoxygenierungsreaktion wird hierin gezeigt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin
 G für CR¹ oder N steht,
 A für C₁-C₈ Alkyl oder C₃-C₇ Cycloalkyl steht,
 L und L¹ unabhängig für Wasserstoff oder zusammen für Oxo stehen,
 T steht für



R für folgendes steht, wenn y für 1 steht:

N(R⁸)₂, NR⁸COR⁸, NR⁸CON(R⁸)₂, NR⁸C(O)OR⁸, NR⁸C(R⁸)=N(R⁸), NR⁸SO₂R⁸ oder NR⁸SO₂N(R⁸)₂,

R für folgendes steht, wenn y für 0 oder 1 steht:

Heterocycl, mit der Maßgabe, dass wenn y für 0 steht, kein Heteroatom direkt an den Sauerstoff oder benachbart an einen Kohlenstoff gebunden ist, das an einen Sauerstoff gebunden ist, und worin das Heterocycl zumindest einen Stickstoff im Ring aufweist und wahlweise mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus R⁸ ausgewählt sind,

R¹ unabhängig steht für

Wasserstoff, CONH(C₁-C₈ Alkyl), C₁-C₈ Alkyl, (D)Phenyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder Oxo, mit der Maßgabe, dass Oxo nicht an denselben Kohlenstoff gebunden ist, der an den Stickstoff gebunden ist, welcher eine Amidbindung bildet, wenn G für N steht,

R² unabhängig steht für

Wasserstoff, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkylsulfonyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl,

R³ unabhängig steht für Aryl oder Thienyl,

worin Aryl und Thienyl wahlweise mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Cyano, Halogen, C₁-C₈ Alkyl, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl und C₁-C₄ Halogenalkoxy,

R⁴ unabhängig steht für

Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, C₃-C₇ Cycloalkyl oder (CH₂)_nO(C₁-C₈ Alkyl), worin n für 2-8 steht, jedes R⁸ unabhängig steht für

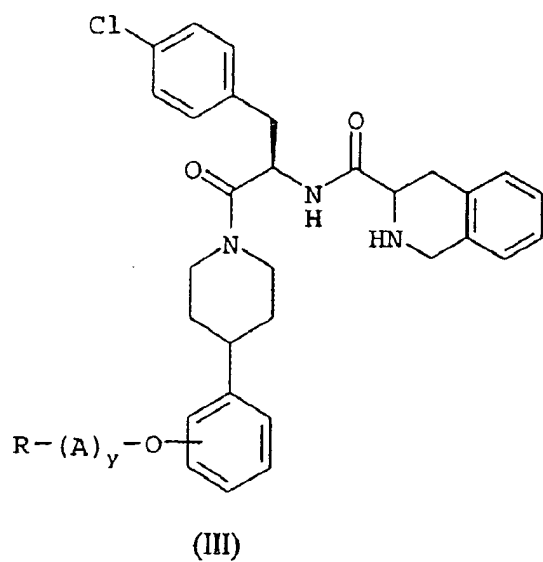
Wasserstoff, Phenyl, C₁-C₈ Alkyl, C₁-C₈ Alkylsulfonyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, C(O)Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, SO₂-Aryl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, (D)C₃-C₇ Cycloalkyl oder (CH₂)_nC₁-C₄ Halogenalkyl, worin n für 1-8 steht,

jedes R⁹ unabhängig steht für

Wasserstoff, Hydroxy, (D)Cyano, Halogen, C₁-C₈ Alkyl C₁-C₈ Alkoxy, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl, (D)Heterocycl, (D)C(O)R⁸, (D)C(O)(CH₂)_nN(R⁸)₂, C₁-C₈ Alkyl-N(R⁸)₂, (D)OR⁸, (D)OCOR⁸, (D)O-C(O)(R⁸)₂, (D)N(R⁸)₂, (D)NR⁸C(O)R⁸, (D)NR⁸C(O)OR⁸, (D)NR⁸C(O)N(R⁸)₂, (D)NR⁸SO₂R⁸, (D)SR⁸, (D)SOR⁸, (D)SO₂R⁸ oder (D)SO₂N(R⁸)₂,

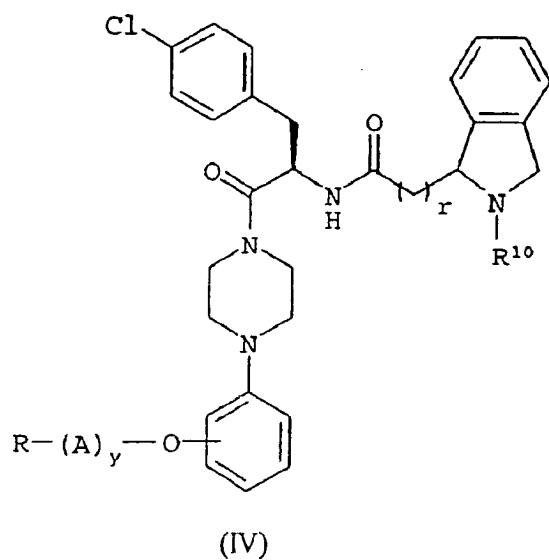
jedes R¹⁰ unabhängig steht für

Wasserstoff, (C₁-C₈) Alkyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, Aryl oder C₃-C₇ Cycloalkyl,



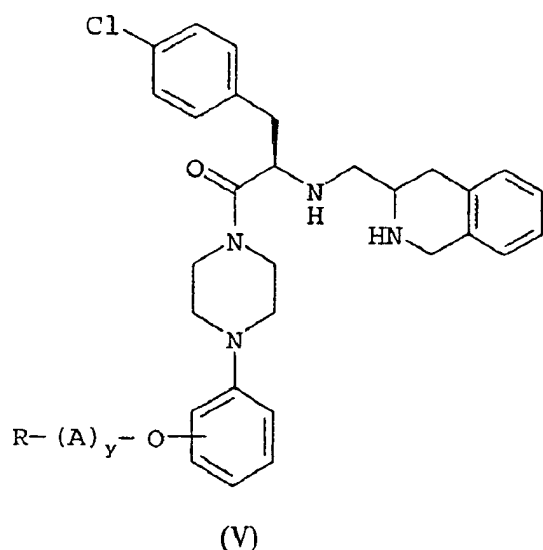
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin R, A und y wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verbindung der Formel IV



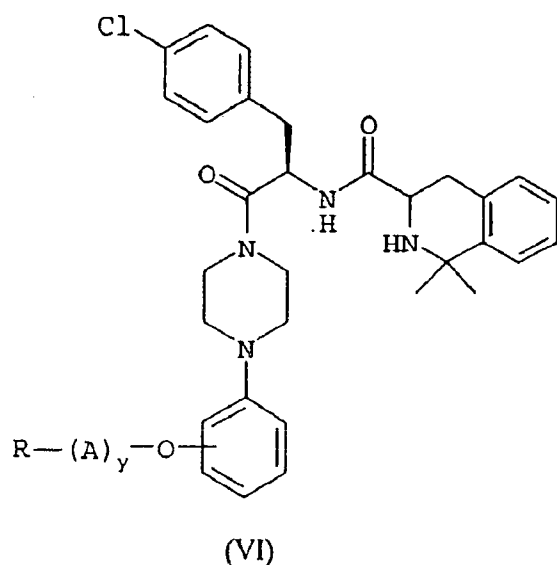
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin r für 0 oder 1 steht und R, A, y und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind.

10. Verbindung der Formel V



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin R, A und y wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Verbindung der Formel VI



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon, worin R, A und y wie in Anspruch 1 definiert sind.

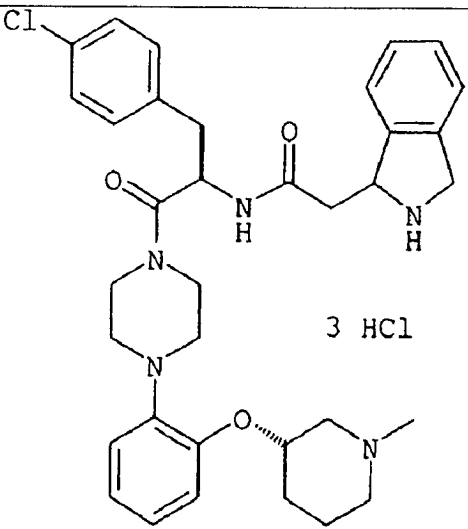
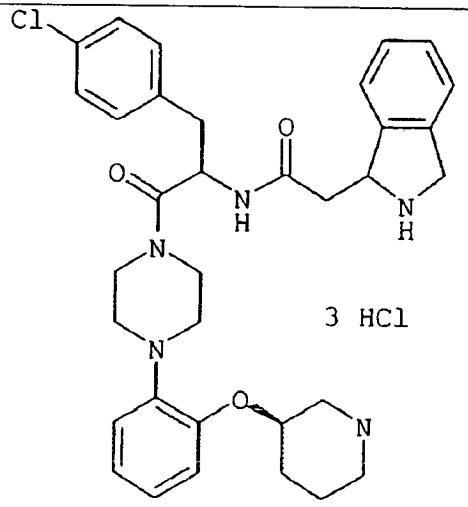
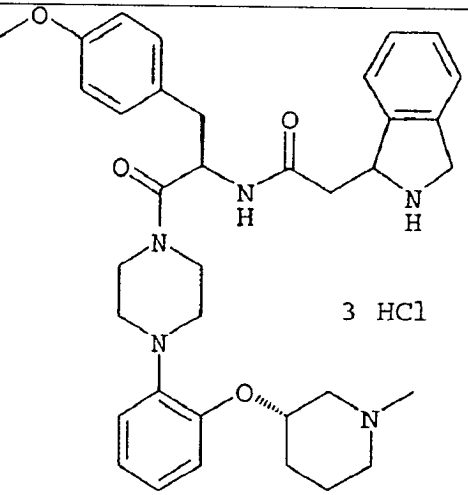
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, worin O-(A)_y-R an die ortho-Position des Phenylrings gebunden ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das Heterocycl cycl ein vier-, fünf- oder sechsgliedriger Ring ist, der ein Stickstoffatom enthält.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin der Stickstoff mit einem Substituenten substituiert ist, der aus R⁸ ausgewählt ist, wenn y für 0 steht.

15. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin das Heterocycl cycl ein sechsgliedriger Ring ist, der ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom enthält.

16. Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus

Name der Verbindung	Verbindung
(N-(1-(4-R-Chlorbenzyl)-2-{4-[2-(1-methyl-S-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>
(N-(1-(4-R-Chlorbenzyl)-2-oxo-2-{4-[2-(R-piperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>
2-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-yl)-(N-(1-(4-methoxybenzyl)-2-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)acetamidtrihydrochlorid	 <p>3 HCl</p>

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen Träger und zumindest eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer hiervon nach einem der Ansprüche 1 bis 16 umfasst.

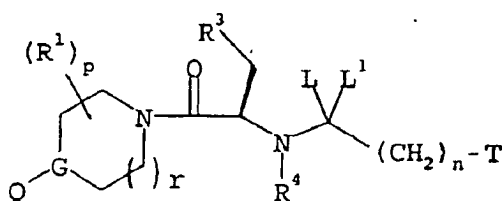
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, die ferner einen zweiten Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus: Einem Insulinsensitizer, einem Insulinmimetikum, einem Sulfonylharnstoff, einem alpha-Glucosidaseinhibitor, einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor, einem sequestrierenden Cholesterinsenker, einem beta 3 adrenergen Rezeptoragonisten, einem Neuropeptid Y Antagonisten,

einem Phosphodiester V Inhibitor und einem alpha 2 adrenergen Rezeptorantagonisten.

19. Verwendung einer Verbindung, eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Obesität bei einem Säuger oder zur Prävention oder Behandlung von Diabetes mellitus bei einem Säuger oder zur Prävention oder Behandlung einer männlichen oder weiblichen Sexualdysfunktion bei einem Säuger.

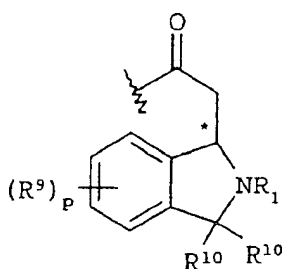
20. Verwendung nach Anspruch 19, worin die männliche oder weibliche Sexualdysfunktion eine Erektionsdysfunktion ist.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

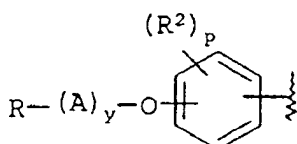


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ steht für

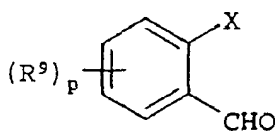


worin R_1 für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, Boc, CBZ, Fmoc, Phenyl oder $(C_1$ - C_8 Alkyl)phenyl steht, Q für folgenden Rest steht



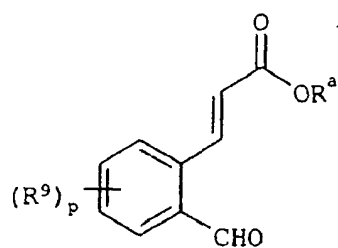
G, A, R, R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , p, y und r wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

a) Umsetzung einer Verbindung mit einer Strukturformel 1



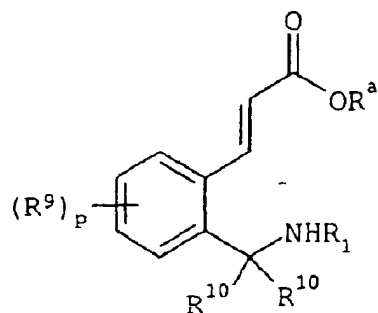
(I)

mit $CH_2CH=C(O)OR^a$, worin R^a für Wasserstoff oder C_1 - C_8 Alkyl steht und X für Halogen steht, in Gegenwart eines Katalysators und einer Base in einem geeigneten organischen Lösemittel unter Bildung der Verbindung der Formel 2



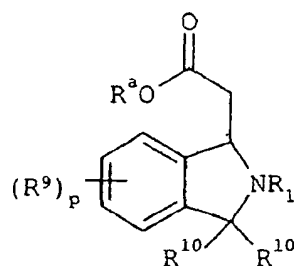
(2)

b) Reduktive Aminierung der Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines Amins unter sauren Bedingungen unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



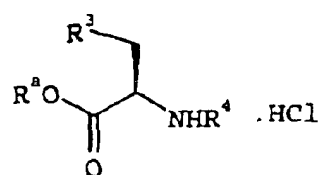
(3)

c) Cyclisierung der Verbindung der Formel 3 durch Michael-Addition unter Bildung einer Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon



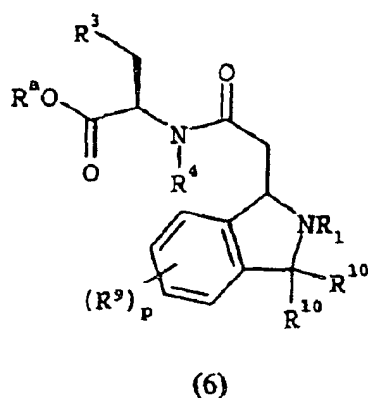
(4)

d) Kupplung der Verbindung der Formel 4 oder von Stereoisomeren hiervon, worin R^a der Verbindung 4 für H steht, mit einer Verbindung der Formel 5



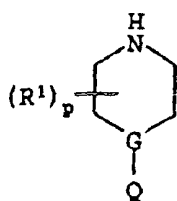
(5)

worin R^a der Verbindung 5 für C_1 - C_8 Alkyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



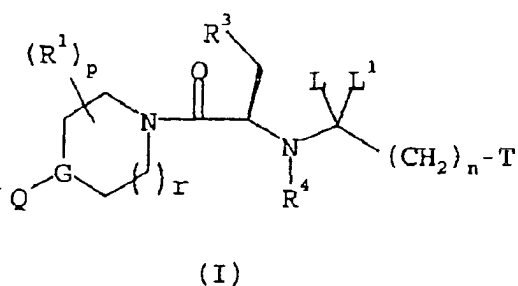
und

e) Kupplung der Verbindung der Formel 6, worin R^a für H steht, mit einer Verbindung der folgenden Struktur

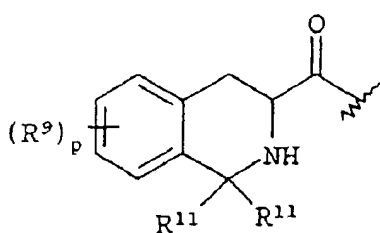


unter Bildung der Verbindung der Formel I.

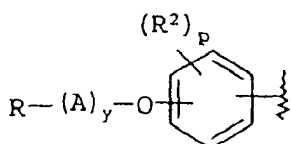
22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



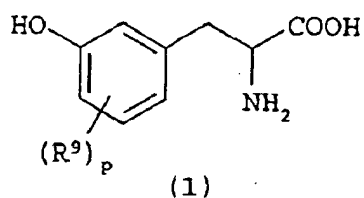
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ steht für



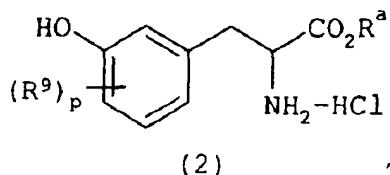
Q für folgenden Rest steht



G, A, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , p, y und r wie in Anspruch 1 definiert sind,
 R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1-C_8 Alkyl steht,
 wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst
 a) Veresterung einer Verbindung der Formel I

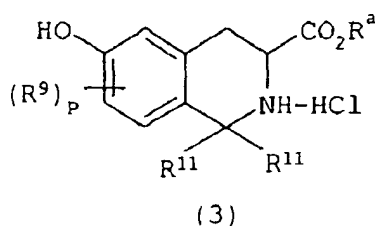


mit einem Alkohol R^aOH unter Bildung einer Verbindung der Formel 2,



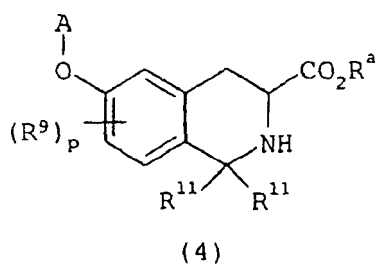
worin R^a für C_1 - C_4 Alkyl oder (D)Phenyl steht,

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel 2 mit $R^{11}COR^{11}$ unter Bildung einer Verbindung der Formel 3



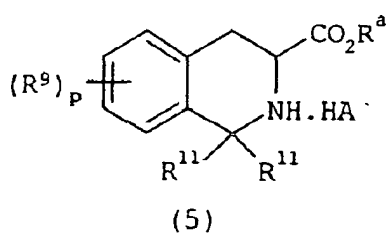
worin R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl steht,

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 mit einer Aktivierungsgruppe unter Bildung der Verbindung der Formel 4

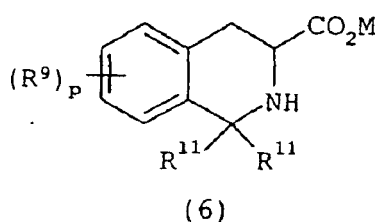


worin A für eine Aktivierungsgruppe steht,

d) Desoxygenierung der Verbindung der Formel 4 durch Hydrierung unter Bildung einer Verbindung der Formel 5

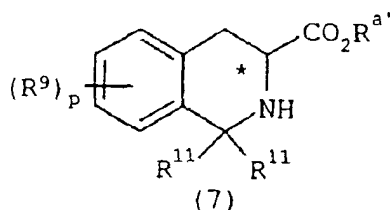


e) wahlweise Umsetzung der Verbindung der Formel 5 mit einer anorganischen Base unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



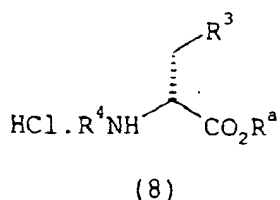
worin HA für eine Säure steht und M für ein univalentes Kation steht,

f) Auftrennung der Verbindung der Formel 5 oder Formel 6 unter Bildung einer chiralen Verbindung der Formel 7

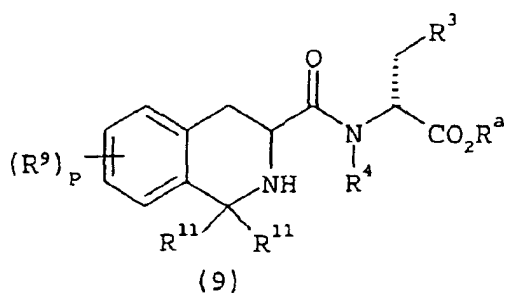


worin M für Wasserstoff steht und R^{a'} für H oder R^a steht,

g) Kupplung der Verbindung der Formel 7 mit einer Verbindung der Formel 8

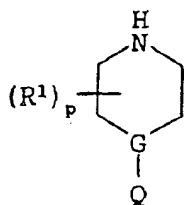


unter Bildung einer Verbindung der Formel 9



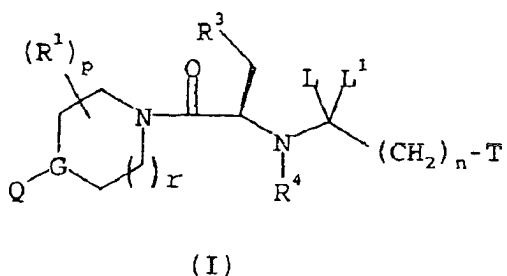
und

h) Kupplung der Verbindung der Formel 9 mit einer Verbindung der Formel

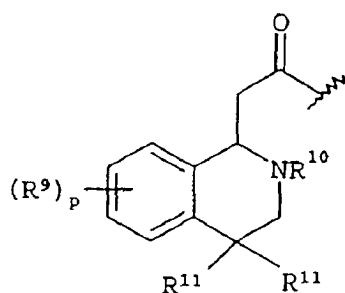


unter Bildung einer Verbindung der Formel I.

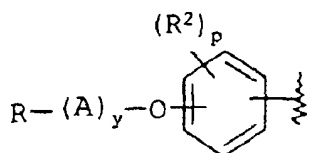
23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Stereoisomers hiervon, worin
-CLL¹-(CH₂)_n-T steht für



Q für folgenden Rest steht



G, A, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁹, p, y und r wie in Anspruch 1 definiert sind,

R¹⁰ unabhängig steht für

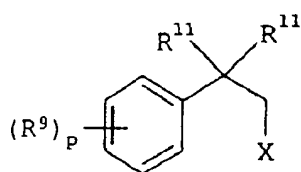
Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C(O)C₁-C₈ Alkyl, Aryl-C₃-C₇-cycloalkyl oder eine Schutzgruppe, die ausgewählt ist aus Boc, CBZ oder FMOC,

R¹¹ unabhängig steht für

Wasserstoff oder C₁-C₈ Alkyl

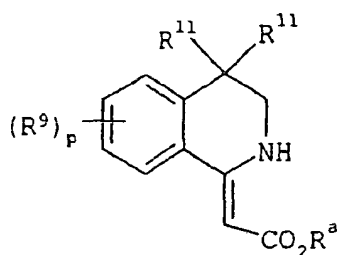
wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel I



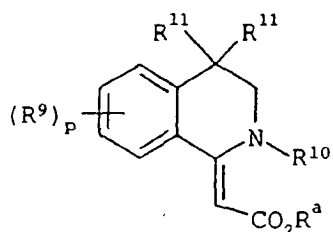
(1)

worin X für Halogen steht und R¹¹ unabhängig für Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl steht, mit CNCH₂CO₂Rᵃ, worin Rᵃ für C₁-C₈ Alkyl oder Benzyl steht, unter Bildung einer Verbindung der Formel 2



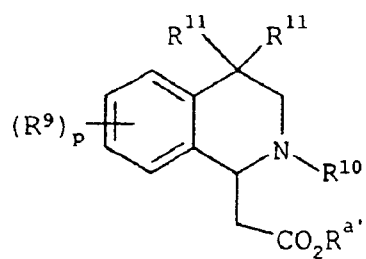
(2)

b) Schutz der Verbindung der Formel 2 unter Bildung der Verbindung der Formel 3



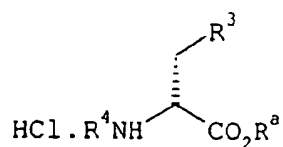
(3)

c) Hydrierung der Verbindung der Formel 3 unter Bildung einer Verbindung der Formel 4



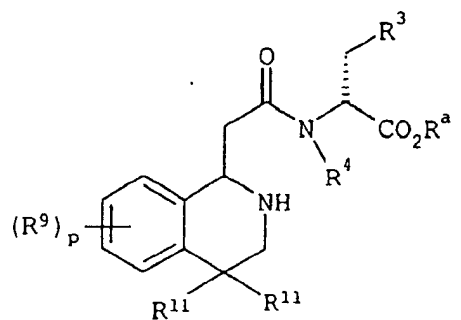
(4)

d) Kupplung der Verbindung der Formel 4, worin R^a für Wasserstoff oder R^a steht, mit einer Verbindung der Formel 5



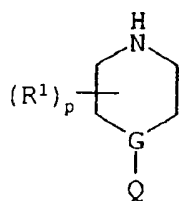
(5)

unter Bildung einer Verbindung der Formel 6



(6)

e) Kupplung der Verbindung der Formel 6 mit einer Verbindung der folgenden Formel



unter Bildung einer Verbindung der Formel I.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen