



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 011 385 T2** 2009.05.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 687 288 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 011 385.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/033990**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 795 187.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/037809**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.04.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.08.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.05.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 295/092** (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

510943 P	14.10.2003	US
561301 P	12.04.2004	US
569996 P	11.05.2004	US
963111	12.10.2004	US

(73) Patentinhaber:

Wyeth, Madison, N.J., US

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

**TRYBULSKI, Eugene John, Huntingdon Valley, PA
19006, US; SABATUCCI, Joseph Peter,
Collegeville, PA 19426, US; VU, An Thien,
Pottstown, PA 19465, US; SANTILLI, Arthur Attilio,
Havertown, PA 19083, US; KRIM, Lori, Danielle,
Woburn, MA 01801, US; YE, Fei, Audubon, PA
19403, US; MAHANEY, Paige Erin, Pottstown, PA
19465, US; COHN, Stephen Todd, Reading, PA
19606, US**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE ARYLCYCLOALKANOLDERIVATE UND VERFAHREN ZU DEREN VERWEN-
DUNG**

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

Querverweis auf verwandte Patentanmeldungen

[0001] Diese Patentanmeldung nimmt die Priorität der am 12. Oktober 2004 angemeldeten US-Patentanmeldung Nr. 10/963111 in Anspruch, die den Nutzen der US-Patentanmeldungen Nr. 60/510,943, die am 14. Oktober 2003 angemeldet wurde, Nr. 60/561,301, die am 12. April 2004 angemeldet wurde, und Nr. 60/569,996, die am 11. Mai 2004 angemeldet wurde, in Anspruch nimmt.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Arylcycloalkanolderivate, Zusammensetzungen, die diese Derivate enthalten, sowie ihre Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Verhindern und Behandeln von Leiden, die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert werden und unter anderem vasomotorische Symptome (VMS), sexuelle Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon sowie insbesondere diejenigen Leiden umfassen, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Vasomotorische Symptome (VMS), die als Hitzewallungen und Nachtschweiß beschrieben werden, sind die häufigsten mit der Menopause einhergehenden Symptome und treten bei 60% bis 80% aller Frauen nach der natürlichen oder chirurgisch bedingten Menopause auf. VMS sind wahrscheinlich eine adaptive Antwort des Zentralnervensystems (ZNS) auf den Abfall der Sexualsteroiden. Bis heute sind auf Hormonen basierende Behandlungen, die Östrogene und/oder einige Progestine umfassen, die wirksamsten Therapien für VMS. Hormonbehandlungen sind äußerst effektiv bei der Linderung von VMS, eignen sich jedoch nicht für alle Frauen. Es ist weithin anerkannt, dass VMS durch Schwankungen der Sexualsteroid-Konzentrationen hervorgerufen werden und sowohl bei Männern als auch Frauen störend und behindernd sein können. Eine Hitzewallung kann bis zu 30 Minuten andauern und in ihrer Häufigkeit zwischen einigen Malen pro Woche und mehreren Malen am Tag schwanken. Der Patient empfindet eine Hitzewallung als plötzliches Wärmegefühl, das sich schnell vom Gesicht zum Brustkorb und zurück und anschließend im übrigen Körper ausbreitet. Die Hitzewallung ist normalerweise mit Ausbrüchen profusen Schwitzens verbunden. Sie kann manchmal mehrmals pro Stunde vorkommen und tritt häufig in der Nacht ein. Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die sich während der Nacht ereignen, können zu Schlafentzug führen. Es wird davon ausgegangen, dass die beobachteten psychologischen und emotionalen Symptome wie beispielsweise Nervosität, Müdigkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Gedächtnisverlust, Kopfschmerzen, Angst, Nervosität oder Konzentrationsunfähigkeit durch den Schlafentzug nach einer Hitzewallung und nächtlichem Schwitzen hervorgerufen werden (Kramer et al., in: Murphy et al., 3rd Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment-Proceedings, Paris, Frankreich: SCI: 3-7 (1992)).

[0004] Aus mehreren Gründen können Hitzewallungen bei wegen Brustkrebs behandelten Frauen sogar noch ernster sein: 1) vielen Brustkrebsüberlebenden wird Tamoxifen verabreicht, dessen häufigste Nebenwirkung Hitzewallungen sind; 2) bei vielen wegen Brustkrebs behandelten Frauen tritt eine vorzeitige Menopause bedingt durch die Chemotherapie auf; 3) Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte wurde aus Bedenken wegen des möglichen Wiederauftretens von Brustkrebs generell eine Östrogentherapie verweigert (Loprinzi et al., Lancet, 2000, 356 (9247): 2059-2063).

[0005] Hitzewallungen treten nach dem Entzug eines Steroidhormons (Androgen) auch bei Männern ein. Dies gilt in Fällen mit altersbedingtem Androgenabfall (Katovich et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990, 193 (2): 129-135) sowie in extremen Fällen von Hormonentzug, die mit Behandlungen von Prostatakrebs zusammenhängen (Berendsen et al., European Journal of Pharmacology, 2001, 419 (1): 47-54). Bei bis zu einem Drittel dieser Patienten treten anhaltende und häufige Symptome auf, die so schwer sind, dass sie zu signifikanten Beschwerden und Unbehagen führen.

[0006] Der genaue Mechanismus dieser Symptome ist zwar unbekannt, doch generell geht man davon aus, dass sie Störungen der normalen homöostatischen Mechanismen repräsentieren, die die Wärmeregulation und vasomotorische Aktivität kontrollieren (Kronenberg et al., „Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review“, Can. J. Physiol. Pharmacol., 1987, 65: 1312-1324).

[0007] Die Tatsache, dass die Östrogenbehandlung (z. B. Östrogensersatztherapie) die Symptome lindert, beweist den Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und einem Östrogenmangel. Beispielsweise hängt die Lebensphase der Menopause mit einer breiten Vielfalt anderer akuter Symptome zusammen, die oben beschrieben sind, und diese Symptome reagieren generell auf Östrogen.

[0008] Es wurde darauf hingewiesen, dass Östrogene die Aktivität von Norepinephrin-Systemen (NE-Systemen) und/oder Serotonin-Systemen (5-HT-Systemen) stimulieren (J. Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1986, 236 (3): 646–652). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Östrogene die NE- und 5-HT-Konzentrationen modulieren, die die Homöostase im Wärmeregulationszentrum des Hypothalamus bereitstellen. Die absteigenden Bahnen vom Hypothalamus über Hirnstamm/Rückenmark und die Nebennieren zur Haut sind an der Aufrechterhaltung der normalen Hauttemperatur beteiligt. Es ist bekannt, dass die Wirkung der NE- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmer sowohl das ZNS als auch das periphere Nervensystem (PNS) beeinflusst. Die Pathophysiologie von VMS wird durch die zentralen und peripheren Mechanismen vermittelt; demnach kann die Wechselwirkung zwischen ZNS und PNS die Wirksamkeit der doppelt wirkenden SRI/NRIs (Serotonin-/Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer) bei der Behandlung einer Dysfunktion der Wärmeregulation erklären. Die physiologischen Aspekte und die ZNS/PNS-Beteiligung an den VMS können in der Tat im Vergleich zu den Dosen, die für die Behandlung der Verhaltensaspekte einer Depression eingesetzt werden, die für die Behandlung von VMS vorgeschlagenen kleineren Dosen (Loprinzi et al., Lancet, 2000, 356: 2059–2063; Stearns et al., JAMA, 2003, 289: 2827–2834) begründen. Die Wechselwirkung zwischen ZNS und PNS in der Pathophysiologie der VMS und die in diesem Dokument vorgelegten Daten dienen dazu, die Ansprüche zu stützen, dass das Norepinephrin-System das Ziel für die Behandlung von VMS sein könnte.

[0009] Obwohl VMS am häufigsten durch Hormontherapie behandelt werden (oral, transdermal oder über ein Implantat), können einige Patienten die Östrogenbehandlung nicht vertragen (Berendsen, Maturitas, 2000, 36 (3): 155–164; Fink et al., Nature, 1996, 383 (6598): 306). Ferner wird die Hormonersatztherapie normalerweise nicht für Frauen oder Männer empfohlen, die hormonempfindliche Krebsarten (z. B. Brust- oder Prostatakrebs) haben oder bei denen dieses Risiko besteht. Demzufolge werden nichthormonelle Therapien (z. B. Fluoxetin, Paroxetin (SRIs) und Clonidin) klinisch ausgewertet. WO 9944601 offenbart ein Verfahren zur Reduzierung von Hitzewallungen bei Frauen durch Verabreichung von Fluoxetin. Es wurden mit unterschiedlichem Erfolg andere Möglichkeiten für die Behandlung von Hitzewallungen untersucht, die Steroide, alpha-adrenerge Agonisten und Betablocker umfassten (Waldinger et al., Maturitas, 2000, 36 (3): 165–168).

[0010] Es wurde berichtet, dass α_2 -adrenerge Rezeptoren eine Rolle bei Dysfunktionen der Wärmeregulation spielen (Freedman et al., Fertility & Sterility, 2000, 74 (1): 20–23). Diese Rezeptoren sind sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert und vermitteln eine hemmende Rolle im zentralen und peripheren Nervensystem. Es gibt vier verschiedene Unterarten der adrenergen α_2 -Rezeptoren, nämlich α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} und α_{2D} (Mackinnon et al., TIPS, 1994, 15: 119; French, Pharmacol. Ther., 1995, 68: 175). Es wurde berichtet, dass ein nicht-selektiver α_2 -Adrenorezeptor-Agonist – Yohimbin – eine Hitzewallung hervorruft und dass ein α_2 -adrenerger Rezeptor-Antagonist – Clonidin – die Wirkung von Yohimbin lindert (Katovich et al., Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990, 193 (2): 129–135; Freedman et al., Fertility & Sterility, 2000, 74 (1): 20–23). Clonidin wurde zur Behandlung von Hitzewallungen verwendet. Der Einsatz einer solchen Behandlung geht allerdings mit mehreren unerwünschten Nebenwirkungen einher, die durch die zur Linderung der hier beschriebenen Hitzewallungen erforderlichen hohen Dosen verursacht werden und in der einschlägigen Technik bekannt sind.

[0011] In Anbetracht der komplexen, vielschichtigen Art der Wärmeregulation und der Wechselwirkung zwischen dem PNS und dem ZNS bei der Aufrechterhaltung der Homöostase der Wärmeregulation können mehrere Therapien und Ansätze entwickelt werden, die auf vasomotorische Symptome ausgerichtet sind. Die vorliegende Erfindung legt ihren Schwerpunkt auf neue Verbindungen und diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen, die auf diese und andere wichtige Anwendungen ausgerichtet sind.

[0012] EP 0 310 268 beschreibt eine Gruppe substituierter Cycloalkanole, die bei der Behandlung psychiatrischer Störungen nutzbar sind, die als Psychose, Depression und Angst eingestuft werden.

[0013] Loprinzi et al. erörtern in Journal of Clinical Oncology, Bd. 16, Nr. 7 (Juli), 1998, S. 2377–2391, den Einsatz von Venlafaxin-hydrochlorid für die Therapie von Hitzewallungen bei Krebsüberlebenden.

[0014] Stearns et al. geben in The Lancet, Bd. 360, Dezember 2002, S. 1851–1861, einen Überblick über die Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlung von Hitzewallungen.

[0015] WO 2004/035058 beschreibt Verbindungen und Zusammensetzungen zur Modulation von Norepinephrin-Konzentrationen für die Behandlung von VMS.

[0016] WO 2004/035056 beschreibt Verbindungen und Zusammensetzungen mit Norepinephrin-Wiederaufnahmeemmer-Wirkung und 5-HT_{2A}-Antagonistenwirkung für die Behandlung von VMS.

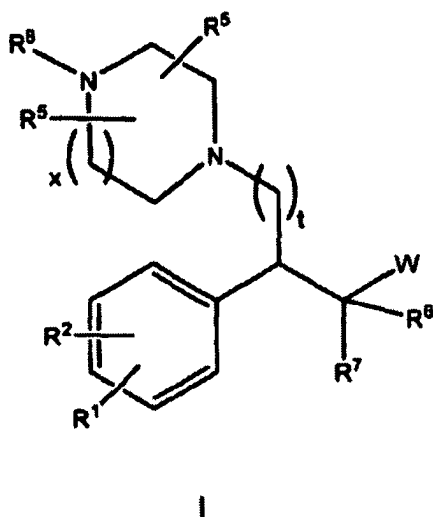
[0017] WO 03/106444 bezieht sich auf N,N-disubstituierte Diazocycloalkane, die für die Behandlung von durch serotonerge Dysfunktion bedingten ZNS-Erkrankungen nutzbar sind.

[0018] WO 03/106443 betrifft 1-Phenylalkyl-piperazine zur Behandlung von Patienten mit neuromuskulärer Dysfunktion der unteren Harnwege und Krankheiten, die sich auf die 5-HT_{1A}-Rezeptorwirkung beziehen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Arylcycloalkanolderivate, Zusammensetzungen, die diese Derivate enthalten, sowie ihre Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Verhindern und Behandeln von Leiden, die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert werden und unter anderem vasomotorische Symptome (VMS), sexuelle Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon sowie insbesondere diejenigen Leiden umfassen, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft bei einer Ausführung Verbindungen der Formel I:



oder ein pharmazeutisches Salz davon;

wobei:

W H oder OR⁹ ist;

R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy, Alkylaminocarbonyl oder Amino ist;

wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino und Phenylaminocarbonyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

R² H oder ein oder zwei Substituenten ist, die gleich oder unterschiedlich sind und aus OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl oder Sulfonamido ausgewählt werden;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ unabhängig (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl sind;

oder R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können;

wobei irgendein Kohlenstoffatom des R⁶ und R⁷ gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann;

wobei R⁶ und R⁷ gegebenenfalls mit R⁵ oder OH substituiert sein können;

wobei R⁶ und R⁷ einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können, der an einen Cycloalkylring mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen ankondensiert ist;

R^8 H, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenyloxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^1 substituiert), Phenyl- (C_2-C_6) -alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^1 substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R^1 substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF_3 , Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF_3 , Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;
 oder R^5 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R^8 angelagert ist, einen Ring bilden, der gegebenenfalls mit R^5 substituiert ist;
 R^9 H, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkyl-C(=O) ist;
 t 1, 2 oder 3 ist; und
 x 0, 1 oder 2 ist.

[0021] Bei noch anderen Ausführungen betrifft die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die Folgendes umfassen:

- a) mindestens eine Verbindung der Formel I; und
- b) mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft bei einer weiteren Ausführung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern eines Leidens bei einem Probanden, das durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert wird.

[0023] Die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebesserten Leiden umfassen diejenigen, die aus der Gruppe bestehend aus vasomotorischen Symptomen, sexueller Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronischem Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon ausgewählt werden, sowie insbesondere diejenigen Leiden, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0024] Bei einer anderen Ausführung betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern von vasomotorischen Symptomen bei einem Probanden.

[0025] Bei noch einer anderen Ausführung betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern einer Depression bei einem Probanden.

[0026] Bei noch anderen Ausführungen betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern einer sexuellen Dysfunktion bei einem Probanden.

[0027] Bei weiteren Ausführungen betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern von Schmerz bei einem Probanden.

[0028] Bei einer anderen Ausführung betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern einer Erkrankung des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, insbesondere Stress- und Drang-Harninkontinenz, bei einem Probanden.

[0029] Bei einer weiteren Ausführung betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern eines chronisches Müdigkeitssyndroms bei einem Probanden.

[0030] Bei einer anderen Ausführung betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern von Fibromyalgie bei einem Probanden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0031] Der Erfindung ist besser anhand der folgenden detaillierten Beschreibung und der begleitenden Zeichnungen verständlich, die einen Bestandteil dieser Patentanmeldung darstellen. Es zeigen:

[0032] [Fig. 1](#): einen Überblick über die Östrogenwirkung auf die durch Norepinephrin/Serotonin vermittelte Wärmeregulation; und

[0033] [Fig. 2](#): eine schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen Norepinephrin und Serotonin und ihren jeweiligen Rezeptoren (5-HT_{2A}, α_1 - und α_2 -adrenerg).

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0034] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Arylcycloalkanolderivate, Zusammensetzungen, die diese Derivate enthalten, sowie Verfahren ihrer Verwendung zum Verhindern und Behandeln von Leiden, die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert werden und unter anderem vasomotorische Symptome (VMS), sexuelle Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon sowie insbesondere diejenigen Leiden umfassen, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0035] Die folgenden Definitionen dienen zum vollständigen Verständnis der in dieser Beschreibung verwendeten Begriffe und Abkürzungen.

[0036] Die hierin und in den beigefügten Ansprüchen verwendeten Singularformen „ein“, „eine“ sowie „der“, „die“ und „das“ umfassen den Bezug auf den Plural, sofern der Kontext nicht eindeutig etwas anderes angibt. Somit umfasst beispielsweise ein Bezug auf „einen Antagonisten“ mehrere solcher Antagonisten, und ein Bezug auf „eine Verbindung“ ist ein Bezug auf eine oder mehrere Verbindungen oder Äquivalente davon, die dem Fachmann bekannt sind, usw.

[0037] Die Abkürzungen in der Beschreibung entsprechen wie folgt Maßeinheiten, Verfahren, Eigenschaften oder Verbindungen: „min“ bedeutet Minuten, „h“ bedeutet Stunde(n), „ μ L“ bedeutet Mikroliter, „ml“ bedeutet Milliliter, „mM“ bedeutet millimolar, „M“ bedeutet „molar“, „mmol“ bedeutet Millimol, „cm“ bedeutet Zentimeter, „SEM“ bedeutet Standardfehler des Mittelwerts und „IE“ bedeutet internationale Einheiten, „ $\Delta^\circ\text{C}$ “ und „ ΔED_{50} -Wert“ bedeuten eine Dosis, die zu 50% Linderung der beobachteten Erkrankung oder Wirkung führt (50% des mittleren maximalen Endpunkts).

[0038] „Norepinephrin-Transporter“ ist als „NET“ abgekürzt.

[0039] „Humaner Norepinephrin-Transporter“ ist als „hNET“ abgekürzt.

[0040] „Serotonin-Transporter“ ist als „SERT“ abgekürzt.

[0041] „Humaner Serotonin-Transporter“ ist als „hSERT“ abgekürzt.

[0042] „Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer“ ist als „NRI“ abgekürzt.

[0043] „Selektiver Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer“ ist als „SNRI“ abgekürzt.

[0044] „Serotonin-Wiederaufnahmehemmer“ ist als „SRI“ abgekürzt.

[0045] „Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer“ ist als „SSRI“ abgekürzt.

[0046] „Norepinephrin“ ist als „NE“ abgekürzt.

[0047] „Serotonin“ ist als „5-HT“ abgekürzt.

[0048] „Subkutan“ ist als „s. c.“ abgekürzt.

[0049] „Intraperitoneal" ist als „i. p." abgekürzt.

[0050] „Oral" ist als „p. o." abgekürzt.

[0051] Im Kontext dieser Offenbarung werden mehrere Begriffe verwendet. Der hierin verwendete Begriff „Behandlung" umfasst die präventive (z. B. prophylaktische), kurative oder palliative Behandlung und der hierin verwendete Begriff „Behandeln" umfasst ebenfalls die präventive, kurative und palliative Behandlung.

[0052] Der hierin verwendete Begriff „wirksame Menge" bezieht sich auf eine Menge, die bei den erforderlichen Dosierungen und Zeiträumen wirksam ist, um das gewünschte Ergebnis in Bezug auf die Verhinderung oder Behandlung von vasomotorischen Symptomen, Depressionen, sexueller Dysfunktion oder Schmerz zu erzielen. Insbesondere in Bezug auf vasomotorische Symptome bezieht sich „wirksame Menge" auf die Menge der Verbindung oder Zusammensetzung von Verbindungen, die die Norepinephrin-Konzentrationen erhöhen würde, um teilweise oder ganz den Mangel an vorhandenem Steroid bei Probanden auszugleichen, die an einem vasomotorischen Symptom leiden. Änderungen der Hormonkonzentrationen beeinflussen die in der vorliegenden Erfindung erforderliche Menge der Verbindung. Beispielsweise kann wegen der höheren Hormonkonzentrationen beim prämenopausalen Zustand ein höherer Anteil der Verbindung erforderlich sein als beim perimenopausalen Zustand.

[0053] Es versteht sich, dass die wirksame Menge von Inhaltsstoffen der vorliegenden Erfindung von Patient zu Patient verschieden sein kann – nicht nur bei der ausgewählten bestimmten Verbindung, Komponente oder Zusammensetzung, dem Verabreichungsweg und der Fähigkeit der Inhaltsstoffe (allein oder in Kombination mit einem oder mehreren Kombinationsarzneimitteln), die gewünschte Reaktion beim Individuum hervorzurufen, sondern auch bei Faktoren wie beispielsweise dem Krankheitszustand oder der Schwere des zu bessernden Leidens, den Hormonkonzentrationen, dem Alter, Geschlecht und Gewicht des Individuums, dem gegenwärtigen Zustand des Patienten, der Schwere des behandelten pathologischen Zustands, der gleichzeitigen medizinischen Behandlung oder speziellen Diäten, die der jeweilige Patient dann einhält, und bei anderen Faktoren, die der Fachmann erkennt, wobei die geeignete Dosierung letztendlich nach dem Ermessen des behandelnden Arztes erfolgt. Man kann die Dosierungsregimes einstellen, um ein besseres therapeutisches Ansprechen zu erzielen. Eine wirksame Menge ist ferner eine Menge, bei der die therapeutisch vorteilhaften Wirkungen die toxischen oder schädlichen Wirkungen der Inhaltsstoffe überwiegen.

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise so mit einer Dosierung und über einen Zeitraum gegeben, dass die Anzahl von Hitzewallungen im Vergleich zur Anzahl von Hitzewallungen vor Behandlungsbeginn verringert wird. Eine solche Behandlung kann auch vorteilhaft sein, um die gesamte Schwere- oder Intensitätsverteilung von noch auftretenden Hitzewallungen verglichen mit der Schwere von Hitzewallungen vor Behandlungsbeginn zu reduzieren. In Bezug auf Depressionen, sexuelle Dysfunktion und Schmerz werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung so mit einer Dosierung und über einen Zeitraum verabreicht, dass sich eine Verhinderung, Linderung oder Eliminierung des Symptoms oder Leidens ergibt.

[0055] Beispielsweise können Verbindungen der Formel I bei einem betroffenen Patienten vorzugsweise mit einer Dosierung von ungefähr 0,1 mg/Tag bis ungefähr 200 mg/Tag, bevorzugter ungefähr 1 mg/Tag bis ungefähr 100 mg/Tag und am meisten bevorzugt ungefähr 1 mg/Tag bis 50 mg/Tag über einen Zeitraum verabreicht werden, der ausreicht, um die Anzahl und/oder Schwere von Hitzewallungen oder Symptomen oder Zuständen der Depression, sexuellen Dysfunktion oder des Schmerzes zu senken und/oder im Wesentlichen zu eliminieren.

[0056] Die Begriffe „Inhaltsstoff", „Zusammensetzung von Verbindungen", „Verbindung", „Arzneimittel" bzw. „pharmakologisch wirksamer Stoff" bzw. „Wirkstoff" oder „Medikament" werden hierin austauschbar verwendet und beziehen sich auf eine oder mehrere Verbindungen oder eine Stoffzusammensetzung, die bei Verabreichung an einen Probanden (Mensch oder Tier) durch lokale und/oder systemische Wirkung einen gewünschten pharmakologischen und/oder physiologischen Effekt hervorruft bzw. hervorrufen.

[0057] Die Begriffe „Inhaltsstoff", „Arzneimittel" bzw. „pharmakologisch wirksamer Stoff" bzw. „Wirkstoff" oder „Medikament" werden hierin austauschbar verwendet und beziehen sich auf eine oder mehrere Verbindungen oder eine Stoffzusammensetzung, die bei Verabreichung an einen Organismus (Mensch oder Tier) durch lokale und/oder systemische Wirkung einen gewünschten pharmakologischen und/oder physiologischen Effekt hervorruft bzw. hervorrufen.

[0058] Der Begriff „Modulation“ bezieht sich auf die Fähigkeit, eine funktionelle Eigenschaft einer biologischen Aktivität oder eines biologischen Vorgangs – beispielsweise die Rezeptorbindung oder Signalwirkung – entweder zu steigern oder zu hemmen. Eine solche Steigerung oder Hemmung kann vom Auftreten eines bestimmten Ereignisses wie beispielsweise der Aktivierung eines Signaltransduktionswegs abhängen und/oder sich nur in besonderen Zelltypen manifestieren. Der Modulator soll irgendeine Verbindung umfassen, beispielsweise einen Antikörper, ein kleines Molekül, Peptid, Oligopeptid, Polypeptid oder Protein, vorzugsweise ein kleines Molekül oder Peptid.

[0059] Der hierin verwendete Begriff „Hemmer“ bezieht sich auf einen Wirkstoff, der eine spezifische Aktivität hemmt, unterdrückt, unterbindet oder mindert, beispielsweise die Aktivität der Serotonin-Wiederaufnahme oder die Aktivität der Norepinephrin-Wiederaufnahme.

[0060] Der Begriff „Hemmer“ soll irgendeine Verbindung – z. B. einen Antikörper, ein kleines Molekül, Peptid, Oligopeptid, Polypeptid oder Protein, vorzugsweise ein kleines Molekül oder Peptid – umfassen, der bzw. das eine partielle, vollständige, konkurrierende und/oder hemmende Wirkung bei einem Säugetier zeigt, vorzugsweise die Wiederaufnahme von humanem Norepinephrin oder sowohl die Serotonin-Wiederaufnahme als auch die Norepinephrin-Wiederaufnahme, wodurch einige oder alle biologischen Wirkungen der Wiederaufnahme endogenen Norepinephrins oder sowohl die Serotonin-Wiederaufnahme als auch die Norepinephrin-Wiederaufnahme reduziert oder geblockt – vorzugsweise reduziert – werden.

[0061] In der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Form von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hergestellt werden. Der hierin verwendete Begriff „pharmazeutisch unbedenkliche Salze“ bezieht sich auf Salze, die aus pharmazeutisch unbedenklichen ungiftigen Säuren hergestellt werden, und umfasst anorganische und organische Salze. Geeignete nichtorganische Salze umfassen anorganische und organische Säuren wie Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoessäure, Camphersulfonsäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Isethionsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Mucinsäure, Salpetersäure, Pamoasäure, Pantothenensäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure, und am meisten bevorzugt ist das Hydrochloridsalz.

[0062] Der hierin verwendete Begriff „Verabreichen“ bedeutet entweder die direkte Verabreichung einer Verbindung oder Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung oder die Verabreichung eines Prodrugs, Derivats oder Analogons, das eine äquivalente Menge der aktiven Verbindung oder Substanz im Körper bildet.

[0063] Der Begriff „Proband“ oder „Patient“ bezieht sich auf ein Tier einschließlich der menschlichen Spezies, das mit Zusammensetzungen und/oder Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelbar ist. Der Begriff „Proband“ bzw. „Probanden“ soll sich auf das männliche und weibliche Geschlecht beziehen, sofern kein spezifisches Geschlecht angegeben ist. Demzufolge umfasst der Begriff „Patient“ ein Säugetier, dem die Behandlung oder Verhinderung von vasomotorischen Symptomen, Depressionen, sexueller Dysfunktion oder Schmerz nützen kann, beispielsweise einen Menschen, insbesondere wenn das Säugetier weiblich ist, in der prämenopausalen, perimenopausalen oder postmenopausalen Phase. Darüber hinaus umfasst der Begriff „Patient“ weibliche Tiere einschließlich Menschen und unter den Menschen nicht nur Frauen fortgeschrittenen Alters, die die Menopause durchschritten haben, sondern auch Frauen, die einer Hysterektomie unterzogen wurden oder bei denen aus irgendeinem anderen Grund die Östrogenproduktion unterdrückt ist – beispielsweise diejenigen Frauen, denen langfristig Corticosteroide verabreicht wurden, leiden am Cushing-Syndrom oder haben Gonadendysgenese. Der Begriff „Patient“ soll jedoch nicht auf eine Frau beschränkt sein.

[0064] Die Begriffe „vorzeitige Menopause“ oder „künstliche Menopause“ beziehen sich auf eine Ovarialinsuffizienz unbekannter Ursache, die vor dem Alter von 40 Jahren eintreten kann. Sie kann mit Rauchen, Leben in großer Höhe über dem Meeresspiegel oder schlechtem Ernährungszustand zusammenhängen. Die künstliche Menopause kann aus einer Oophorektomie, Chemotherapie, Bestrahlung des Beckens oder irgendeinem Vorgang resultieren, der die Durchblutung der Eierstöcke stört.

[0065] Der Begriff „prämenopausal“ bedeutet vor der Menopause, der Begriff „perimenopausal“ während der Menopause und der Begriff „postmenopausal“ nach der Menopause. „Ovariektomie“ bedeutet die Entfernung eines oder der Eierstöcke und kann gemäß Merchenthaler et al., *Maturities*, 1998, 30 (3): 307–316, durchgeführt werden.

[0066] „Nebenwirkung“ bezieht sich auf eine Auswirkung außer der bzw. den Wirkungen, für die ein Wirkstoff

oder eine Maßnahme verwendet wird, beispielsweise die durch ein Arzneimittel hervorgerufenen Nebenwirkungen insbesondere auf ein Gewebe oder Organsystem außer dem, dem die Verabreichung nützen soll. Im Falle von hohen Dosen von NRIs oder NRI/SRI-Verbindungen allein kann sich der Begriff „Nebenwirkung“ beispielsweise auf solche Leiden wie z. B. Erbrechen, Übelkeit, Schwitzen und Hitzewallungen beziehen (Janowsky et al., Journal of Clinical Psychiatry, 1984, 45 (10, Teil 2): 3–9).

[0067] Der hierin verwendete Begriff „Alkyl“ bezieht sich auf eine aliphatische Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis ungefähr 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und noch bevorzugter 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und umfasst unverzweigte und verzweigte Ketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl und Isohexyl. „Niederalkyl“ bezieht sich auf ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0068] Der hierin verwendete Begriff „Alkoxy“ bezieht sich auf die Gruppe R-O-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0069] Der hierin verwendete Begriff „Alkoxycarbonyl“ bezieht sich auf die Gruppe R-O-C(=O)-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0070] Der hierin verwendete Begriff „Alkanoyl“ bezieht sich auf die Gruppe R-C(=O)-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0071] Der hierin verwendete Begriff „Alkanoyloxy“ bezieht sich auf die Gruppe R-C(=O)-O-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0072] Der hierin verwendete Begriff „Alkylaminocarbonyl“ bezieht sich auf die Gruppe R-NH-C(=O)-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0073] Der hierin verwendete Begriff „Alkylcarbonylamino“ bezieht sich auf die Gruppe R-C(=O)-NH-, wobei R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

[0074] Der hierin verwendete Begriff „Alkenyl“ bzw. „Olefin-“ bezieht sich auf eine Alkylgruppe mit mindestens zwei Kohlenstoffatomen mit einer oder mehreren Doppelbindungen, wobei „Alkyl“ wie hierin definiert ist. Alkenylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein.

[0075] Der hierin verwendete Begriff „Alkinyl“ bezieht sich auf eine Alkylgruppe mit mindestens zwei Kohlenstoffatomen mit einer oder mehreren Dreifachbindungen, wobei „Alkyl“ wie hierin definiert ist. Alkinylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein.

[0076] Der hierin verwendete Begriff „Aryl“ bezieht sich auf ein gegebenenfalls substituiertes mono-, di-, tri- oder anderes multicyclisches aromatisches Ringsystem mit ungefähr 5 bis ungefähr 50 Kohlenstoffatomen (und alle Kombinationen und Unterkombinationen von Bereichen und spezifischen Anzahlen von Kohlenstoffatomen darin), wobei ungefähr 6 bis ungefähr 10 Kohlenstoffatome bevorzugt sind. Nicht-einschränkende Beispiele umfassen z. B. Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Phenanthrenyl.

[0077] Der hierin verwendete Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auf ein gegebenenfalls substituiertes mono-, di-, tri- oder anderes multicyclisches aromatisches Ringsystem, das mindestens ein und vorzugsweise 1 bis ungefähr 4 Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoff-Heteroatom-Ringglieder aufweist. Heteroarylgruppen können beispielsweise ungefähr 3 bis ungefähr 50 Kohlenstoffatome (und alle Kombinationen und Unterkombinationen von Bereichen und spezifischen Anzahlen von Kohlenstoffatomen darin) aufweisen, wobei ungefähr 4 bis ungefähr 10 Kohlenstoffatome bevorzugt sind. Nichteinschränkende Beispiele für Heteroarylgruppen umfassen z. B. Pyrrol, Furyl, Pyridyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyrimidyl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thiophenyl, Benzothienyl, Isobenzofuryl, Pyrazolyl, Indolyl, Purinyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl und Isoxazolyl.

[0078] Der hierin verwendete Begriff „heterocyclischer Ring“ bezieht sich auf einen stabilen 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen oder 7- bis 10-gliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der gesättigt, teilweise ungesättigt oder ungesättigt (aromatisch) ist und Kohlenstoffatome sowie 1 bis 4 Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus N, O und S ausgewählt werden und eine bicyclische Gruppe enthalten, in der irgendeiner der oben definierten heterocyclischen Ringe an einen Benzolring ankondensiert ist. Die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome können gegebenenfalls oxidiert sein. Der he-

terocyclische Ring kann an seine Seitengruppe an irgendein Hetero- oder Kohlenstoffatom angelagert sein, was zu einer stabilen Struktur führt. Die hierin beschriebenen heterocyclischen Ringe können an Kohlenstoff oder an einem Stickstoffatom substituiert sein, wenn die resultierende Verbindung stabil ist. Falls speziell angegeben, kann ein Stickstoffatom im Heterocyclus gegebenenfalls quaternisiert sein. Es wird bevorzugt, dass, wenn die Gesamtanzahl von S- und O-Atomen im Heterocyclus 1 übersteigt, diese Heteroatome dann nicht benachbart sind. Es wird bevorzugt, dass die Gesamtanzahl von S- und O-Atomen im Heterocyclus nicht größer als 1 ist. Beispiele für Heterocyclen umfassen – sind aber nicht darauf beschränkt: 1H-Indazol, 2-Pyrrolidinon, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, 2H-Pyrrolyl, 3H-Indolyl, 4-Piperidonyl, 4H-Carbazol, 4H-Chinolizinyll, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolonyl, Carbazolyl, 4H-Carbazolyl, α -, β - oder γ -Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolenyl, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyl, Isobenzofuranlyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyll, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinylpyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenoxazinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Piperidonyl, 4-Piperidonyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazol, Pyridoimidazol, Pyridothiazol, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Chinazolinyll, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyl, Carbolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyll, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl. Bevorzugte Heterocyclen umfassen Pyridinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, 1H-Indazolyl, Oxazolidinyl, Benzotriazolyl, Benzisoxazolyl, Oxindolyl, Benzoxazolinyll oder Isatinoyl, sind aber nicht darauf beschränkt. Ebenfalls umfasst sind Verbindungen mit kondensiertem Ring und spirocyclische Verbindungen, die beispielsweise die obigen Heterocyclen enthalten.

[0079] Der hierin verwendete Begriff „Heteroaryl methyl“ bezieht sich auf die Gruppe $R-CH_2-$, wobei R eine wie hierin definierte Heteroarylgruppe ist.

[0080] Der hierin verwendete Begriff „Heteroaryl methyloxy“ bezieht sich auf die Gruppe $R-CH_2-O-$, wobei R eine wie hierin definierte Heteroarylgruppe ist.

[0081] Der hierin verwendete Begriff „Heteroaryloxy“ bezieht sich auf die Gruppe $R-O-$, wobei R eine wie hierin definierte Heteroarylgruppe ist.

[0082] Der hierin verwendete Begriff „Heteroaryl methyloxy“ bezieht sich auf die Gruppe $R-CH_2-O-$, wobei R eine wie hierin definierte Heteroarylgruppe ist.

[0083] Der hierin verwendete Begriff „Cycloalkyl“ bezieht sich auf eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, die einen oder mehrere Ringe in ihrer Struktur und 3 bis ungefähr 20 Kohlenstoffatome (und alle Kombinationen und Unterkombinationen von Bereichen und spezifischen Anzahlen von Kohlenstoffatomen darin) aufweist, wobei 3 bis ungefähr 10 Kohlenstoffatome bevorzugt sind. Strukturen mit mehreren Ringen können verbrückte oder kondensierte Ringstrukturen sein. Die Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl, 2-[4-Isopropyl-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanyl], 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl] und Adamantyl, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0084] Der hierin verwendete Begriff „Cycloalkyl methyl“ bezieht sich auf die Gruppe $R-CH_2-$, wobei R eine wie hierin definierte Cycloalkylgruppe ist.

[0085] Der hierin verwendete Begriff „Cycloalkenyl“ bezieht sich auf eine gegebenenfalls substituierte Alkengruppe, die einen oder mehrere Ringe in ihrer Struktur und 3 bis ungefähr 20 Kohlenstoffatome (und alle Kombinationen und Unterkombinationen von Bereichen und spezifischen Anzahlen von Kohlenstoffatomen darin) aufweist, wobei 3 bis ungefähr 10 Kohlenstoffatome bevorzugt sind. Strukturen mit mehreren Ringen können verbrückte oder kondensierte Ringstrukturen sein. Die Gruppen umfassen Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cyclooctenyl, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0086] Der hierin verwendete Begriff „Cycloalkenyl methyl“ bezieht sich auf die Gruppe $R-CH_2-$, wobei R eine wie hierin definierte Cycloalkenylgruppe ist.

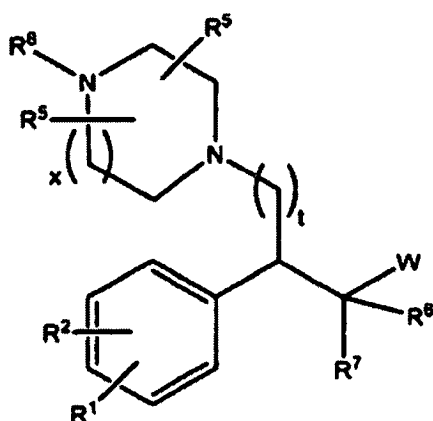
[0087] Der hierin verwendete Begriff „Sulfoxid“ bezieht sich auf eine Verbindung oder einen Rest, die bzw. der die Gruppe -S(=O)- enthält.

[0088] Der hierin verwendete Begriff „Sulfonamido“ bezieht sich auf einen Rest, der die Gruppe -S(O)₂-NH- enthält.

[0089] Der hierin verwendete Begriff „Sulfonyl“ bezieht sich auf einen Rest, der die Gruppe -S(O)₂- enthält.

[0090] Der hierin verwendete Begriff „Halo“ bzw. „Halogen“ bezieht sich auf Chlor, Brom, Fluor und Iod.

[0091] Die vorliegende Erfindung betrifft bei einer Ausführung Verbindungen der Formel I:



I

oder ein pharmazeutisches Salz davon;

wobei:

W H oder OR⁹ ist;

R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkinyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy, Alkylaminocarbonyl oder Amino ist;

wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino und Phenylaminocarbonyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

R² H oder ein oder zwei Substituenten ist, die gleich oder unterschiedlich sind und aus OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkinyl, Sulfonyl oder Sulfonamido ausgewählt werden;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ unabhängig (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl sind;

oder R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können;

wobei irgendein Kohlenstoffatom des R⁶ und R⁷ gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann;

wobei R⁶ und R⁷ gegebenenfalls mit R⁵ oder OH substituiert sein können;

wobei R⁶ und R⁷ einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können, der an einen Cycloalkylring mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen ankondensiert ist;

R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;

oder R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring bilden, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist;

R⁹ H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl-C(=O) ist;

t 1, 2 oder 3 ist; und

x 0, 1 oder 2 ist.

[0092] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen

ist W H oder OR⁹;

ist R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy, Alkylaminocarbonyl oder Amino;

wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino und Phenylaminocarbonyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

ist R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkyl, Sulfonyl oder Sulfonamido;

ist R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl;

bilden R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

ist R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann);

oder bilden R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist;

ist R⁹ H;

ist t 1 oder 2; und

ist x 1 oder 2.

[0093] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen

ist W OR⁹;

ist R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy oder Naphthylethoxy;

wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy und Naphthylethoxy gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

ist R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkyl, Sulfonyl oder Sulfonamido;

ist R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl;

bilden R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

ist R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann);

ist R⁹ H;

ist t 1; und

ist x 1.

[0094] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen

ist W OR⁹;

ist R¹ Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl oder Alkyl;

ist R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl;

ist R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl;

bilden R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

ist R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei irgendein Kohlenstoffatom gegebe-

nenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann);
 oder bilden R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist;
 ist R⁹ H;
 ist t 1; und
 ist x 1.

[0095] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen
 ist W OR⁹;
 ist R¹ Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl oder Alkynyl;
 ist R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl;
 ist R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl;
 bilden R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;
 ist R⁸ H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
 ist R⁹ H;
 ist t 1; und
 ist x 1.

[0096] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthylloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Amino.

[0097] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist R² H, OH, Alkyl (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl), Alkoxy (insbesondere Methoxy und Ethoxy) oder Halogen (insbesondere Chlor, Fluor und Brom).

[0098] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist R⁵ (C₁-C₆)-Alkyl (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl) oder Halogen (insbesondere Chlor, Fluor und Brom).

[0099] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen sind R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl) oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl (insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl).

[0100] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen können R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden.

[0101] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl (insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl), Hydroxybutyl, Benzyl, Naphthylmethyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl, Heteroarylmethyl, Cycloalkyl (insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclohexyl), Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl oder Cycloalkenylmethyl.

[0102] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen bilden R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist.

[0103] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist R⁹ H oder (C₁-C₄)-Alkyl (insbesondere Methyl und Ethyl).

[0104] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist t 1. Bei bestimmten anderen bevorzugten Ausführungen ist t 2. Bei bestimmten noch anderen bevorzugten Ausführungen ist t 3.

[0105] Bei bestimmten bevorzugten Ausführungen ist x 0. Bei bestimmten anderen bevorzugten Ausführungen ist x 1. Bei bestimmten noch anderen bevorzugten Ausführungen ist x 2.

[0106] Beispiele für R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie angelagert sind, umfassen Ringe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise einen Cyclohexylring.

[0107] Beispiele für R¹ umfassen Trifluormethoxy; Thienyl; Phenoxy; Phenylethoxy; Naphthylloxy; Naphthylmethoxy; Naphthylethoxy; Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen; Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen; Phenyl, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Methylen-dioxy, Nitril, Nitro, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethoxy und Trifluormethyl ausgewählt

werden; und Benzyloxy, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Trifluormethyl ausgewählt werden.

[0108] Beispiele für R^2 sind Wasserstoff, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Hydroxy.

[0109] R^8 kann beispielsweise H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy-(C_1 - C_6)-alkyl, Benzyl, Phenyl-(C_2 - C_6)-alkyl und Cycloalkylmethyl sein.

[0110] W ist beispielsweise OH. Ein Beispiel für x ist 1. Ein Beispiel für t ist 1.

[0111] Jedes R^5 wird beispielsweise unabhängig aus H und Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ausgewählt.

[0112] Bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen:

1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-maleat;
 1-[1-(3',4'-Difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-{1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Aminopiperidin-1-yl)-1-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;

1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[(1S)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1R)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1S)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1R)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(6-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-bromophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]benzonitril-dihydrochlorid;
 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzonitril-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 4'-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-1,1'-biphenyl-2-carbonitril-dihydrochlorid;
 1-[1-(2',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(4-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;

1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid;
 1-[(1S)-2-[4-(3-Phenylbutyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[4-[(1S)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[4-[(1R)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(1-Naphthyl)oxy]phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 (3R)-3-Methyl-1-[2-piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 (3R)-3-Methyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 2,2-Dimethyl-1-[2-piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 2,2-Dimethyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1-naphthyl)oxy]phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol;
 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol;
 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(2-Phenylethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-[3-Fluor-4-[[4-methylbenzyl]oxy]phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[3-Fluor-4-[[4-methylbenzyl]oxy]phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-[4-[[4-Brom-2-fluorbenzyl]oxy]-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-[[4-Brom-2-fluorbenzyl]oxy]-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[3-Chlor-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;

1-{1-[4-(2-Naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Methoxy-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Methoxy-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{3-Chlor-4-{[3-methoxybenzyl]oxy}phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{3-Chlor-4-{[3-methoxybenzyl]oxy}phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{3-Chlor-4-{[2-methoxybenzyl]oxy}phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{3-Chlor-4-{[2-methoxybenzyl]oxy}phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[4-(2-Phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-(1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{4-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl]ethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl]ethyl)cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl]ethyl)cyclohexanol;
 und
 pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0113] Einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Chiralitätszentren enthalten und solche Verbindungen können in Form von Stereoisomeren (d. h. Enantiomeren) existieren. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solchen Stereoisomere und Gemische davon einschließlich racemischer Gemische. Racemische Gemische der Stereoisomere und die im Wesentlichen reinen Stereoisomere liegen im Schutzbereich der Erfindung. Der hierin verwendete Begriff „im Wesentlichen rein“ bezieht sich auf mindestens ungefähr 90 Mol-%, bevorzugter mindestens ungefähr 95 Mol-% und am meisten bevorzugt mindestens ungefähr 98 Mol-% des vorhandenen gewünschten Stereoisomers im Verhältnis zu anderen möglichen Stereoisomeren. Bevorzugte Enantiomere können durch irgendein dem Fachmann bekanntes Verfahren aus racemischen Gemischen isoliert werden, das die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Bildung und Kristallisierung chiraler Salze umfasst, oder durch die hierin beschriebenen Verfahren hergestellt werden [siehe beispielsweise: Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron*, 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, S. 268 (E. L. Eliel, Herausg., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)].

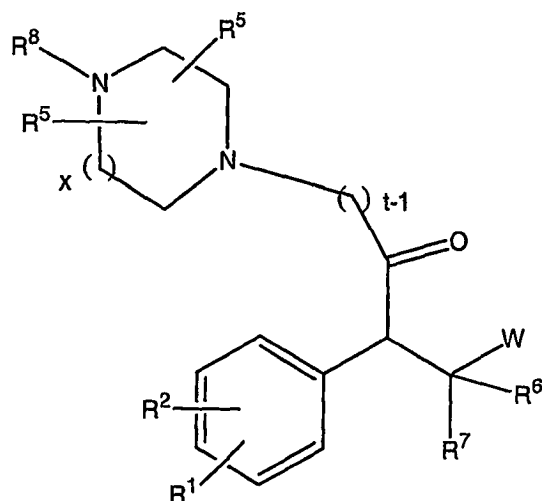
[0114] Die vorliegende Erfindung umfasst Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Der hierin verwendete Begriff „Prodrug“ bedeutet eine Verbindung, die in vivo durch Stoffwechsellmittel (z. B. Hydrolyse) in eine Verbindung der Formel I umwandelbar ist. In der Technik sind verschiedene Formen von Prodrugs bekannt, beispielsweise die, die erörtert werden in: Bundgaard (Herausg.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder et al. (Herausg.), *Methods in Enzymology*, Bd. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen et al. (Herausg.), „Design and Application of Prodrugs“, *Textbook of Drug Design and Development*, Kapitel 5, 113–191 (1991); Bundgaard et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 1992, 8: 1–38; Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77: 285 ff.; und Higuchi und Stella (Herausg.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Che-

mical Society (1975).

[0115] Ferner können die Verbindungen der Formel I in ungelöster und gelöster Form mit pharmazeutisch unbedenklichen Lösemitteln wie beispielsweise Wasser, Ethanol und dergleichen vorhanden sein. Im Allgemeinen gelten die gelösten Formen für den Zweck der vorliegenden Erfindung als äquivalent zu den ungelösten Formen.

[0116] Diese Erfindung sieht ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I vor, das eines der folgenden umfasst:

a) Reduzieren einer Verbindung der Formel



in der R^1 , R^2 , R^{5-8} , x , t und W wie hierin definiert sind, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten; falls erforderlich, etwaige reaktionsfähige Gruppen oder Stellen während der Reaktion durch eine Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen geschützt und danach entfernt werden;
oder

b) Alkylieren einer Verbindung der Formel I, in der R^8 Wasserstoff ist, mit einem Alkylierungsmittel, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R^8 wie hierin definiert ist, mit Ausnahme von Wasserstoff;
oder

c) Umwandeln einer Verbindung der Formel I mit einer reaktionsfähigen Substituentengruppe in eine Verbindung der Formel I mit einer anderen Substituentengruppe
oder

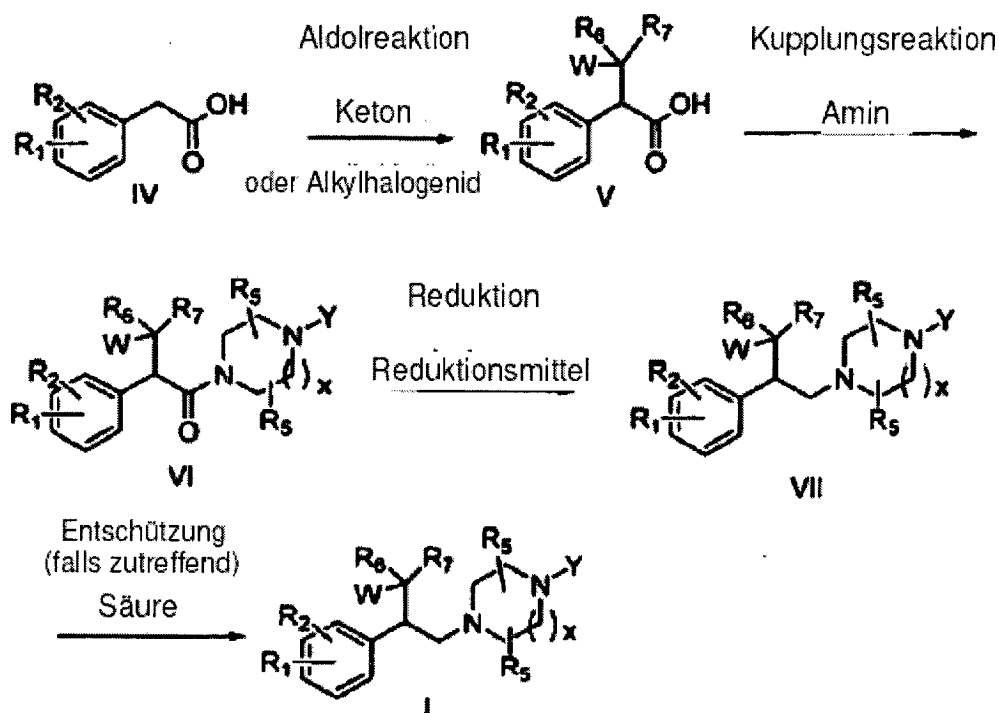
d) Umwandeln einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder umgekehrt.

[0117] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf mehrere Wege hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Die Verbindungen können beispielsweise durch die unten beschriebenen Verfahren oder Variationen davon synthetisiert werden, die dem Fachmann verständlich sind. Alle im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung offenbarten Verfahren sind so vorgesehen, dass sie in irgendeinem Maßstab praktisch angewendet werden, der den Milligramm-, Gramm-, Multigramm-, Kilogramm-, Multikilogramm- oder kommerziell-industriellen Maßstab umfasst.

[0118] Es versteht sich ohne Weiteres, dass vorhandene funktionelle Gruppen während des Syntheseverlaufs Schutzgruppen enthalten können. Schutzgruppen sind per se als chemische funktionelle Gruppen bekannt, die man selektiv an Funktionalitäten wie beispielsweise Hydroxylgruppen und Carboxylgruppen anhängen oder davon entfernen kann. Diese Gruppen sind in einer chemischen Verbindung vorhanden und machen eine solche Funktionalität reaktionsunfähig gegenüber den chemischen Reaktionsbedingungen, denen die Verbindung ausgesetzt ist. Man kann bei der vorliegenden Erfindung eine Vielzahl von Schutzgruppen verwenden. Schutzgruppen, die man gemäß der vorliegenden Erfindung verwenden kann, sind beschrieben in: Greene, T. W., und Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., Wiley & Sons, 1991.

[0119] Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in geeigneter Weise gemäß der folgenden allgemeinen Beschreibung und den spezifischen Beispielen hergestellt. Sofern nicht anders angegeben, sind die verwendeten Variablen wie in Formel I definiert. Die bei der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung eingesetzten Reagenzien können im Handel erworben oder durch in der Literatur beschriebene Standardverfah-

ren hergestellt werden. Die bei der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung eingesetzten Reagenzien können im Handel erworben oder durch in der Literatur beschriebene Standardverfahren hergestellt werden. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I durch folgende Reaktionsschemata (Schema 1–5) hergestellt:



wobei

Y = H, R₈ oder P;

P eine Amin-Schutzgruppe ist, vorzugsweise tert-Butoxycarbonyl, aber nicht darauf beschränkt; und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W und x wie vorstehend beschrieben sind. Man kann Verbindungen der Formel I über Reduktion und anschließende Entschützung aus Verbindungen der Formel VI herstellen, wobei Y = P; andernfalls wird der Entschützungsschritt ausgelassen. Wenn P = tert-Butoxycarbonyl, kann für diese Umwandlung irgendein herkömmliches Verfahren zum Entschützen eines Carbamats eingesetzt werden. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird die Entschützung mit einer protischen Säure, d. h. Salzsäure, durchgeführt. Die Reduktion wird mit irgendeinem herkömmlichen Verfahren zum Reduzieren eines Amids zu einem Amin vorgenommen. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung werden die Verbindungen der Formel VI mit einer Lösung von Boran in Tetrahydrofuran behandelt und bei 70–80°C erhitzt.

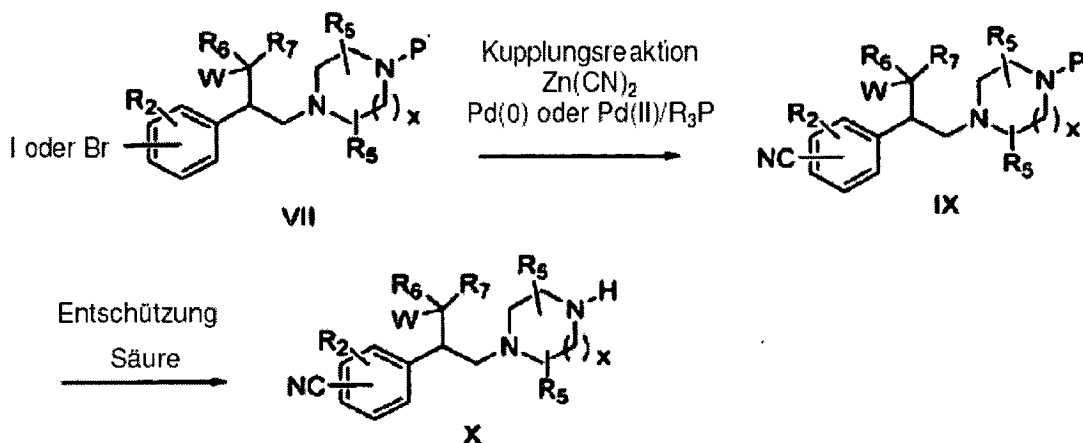
[0120] Verbindungen der Formel VI können über das Kuppeln von Verbindungen der Formel V mit einem in geeigneter Weise substituierten sekundären oder primären Amin hergestellt werden. Die Reaktion wird mit irgendeinem herkömmlichen Verfahren zur Aktivierung einer Carbonsäure und Bildung eines Amids durchgeführt. In der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird die Carbonsäure in Gegenwart eines in geeigneter Weise substituierten sekundären oder primären Amins und von Triethylamin mit Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat behandelt.

[0121] Verbindungen der Formel V werden hergestellt, indem man ein in geeigneter Weise substituiertes Keton über eine Aldolreaktion mit einer Phenylessigsäure der Formel IV reagieren lässt. Die Phenylessigsäuren der Formel IV können im Handel bezogen werden oder sind bekannte Verbindungen, die man durch in der Literatur beschriebene Standardverfahren herstellen kann. Verbindungen der Formel IV repräsentieren eine organische Säure mit einem Alpha-Kohlenstoffatom, so dass die Reaktion mit einem Keton am Alpha-Kohlenstoffatom dieser Carbonsäure eintritt. Diese Reaktion wird mit irgendeinem herkömmlichen Mittel zum Reagierenlassen des Alpha-Kohlenstoffatoms einer Carbonsäure mit einem Keton durchgeführt. Generell lässt man bei diesen Aldolreaktionen ein Keton mit dem Dianion der Essigsäure reagieren. Das Anion kann mit einer starken organischen Base wie Lithiumdiisopropylamid und anderen organischen Lithiumbasen gebildet werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Lösemitteln mit niedrigem Siedepunkt wie beispielsweise Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen von –80°C bis ungefähr –50°C durchgeführt.



Schema 2

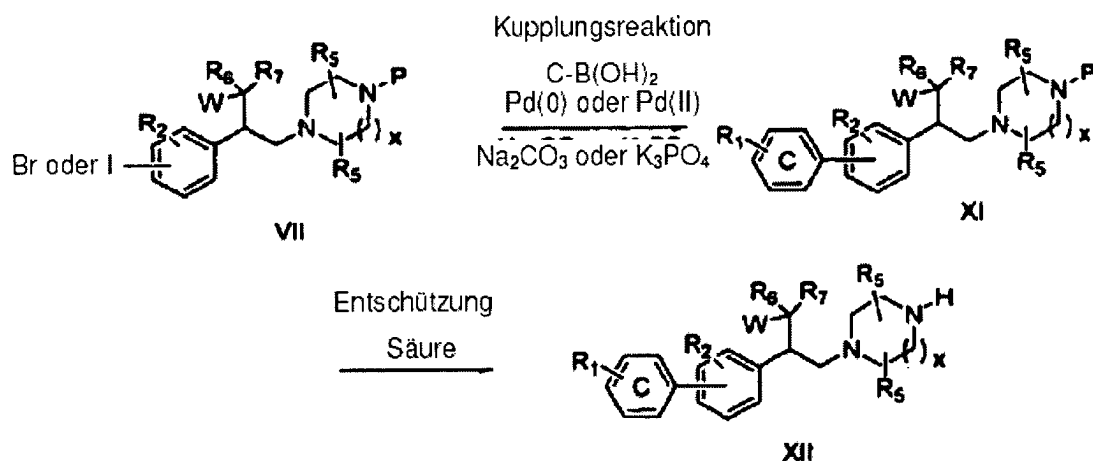
[0122] Falls Verbindungen der Formel VIII hergestellt werden sollen, kann man sie über eine Alkylierung mit einem Alkylhalogenid oder über eine reduktive Aminierung mit einem Aldehyd oder Keton aus Verbindungen der Formel I bilden, bei denen $Y = H$. Man kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Alkylierung eines sekundären Amins mit einem Alkylhalogenid einsetzen. Ferner kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Durchführung einer reduktiven Aminierung verwendet werden. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird ein Gemisch aus dem Amin und Formaldehyd in Ameisensäure bei 60–80°C erhitzt, wenn Verbindungen der Formel VIII gebildet werden sollen, bei denen $R_8 = \text{Methyl}$. Falls Verbindungen der Formel VIII gebildet werden sollen, bei denen R_8 ein Niederalkyl außer Methyl ist, wird ein Gemisch des Amins und eines in geeigneter Weise substituierten Aldehyds oder Ketons in Methylenchlorid mit Trisacetoxymborhydrid behandelt.



Schema 3

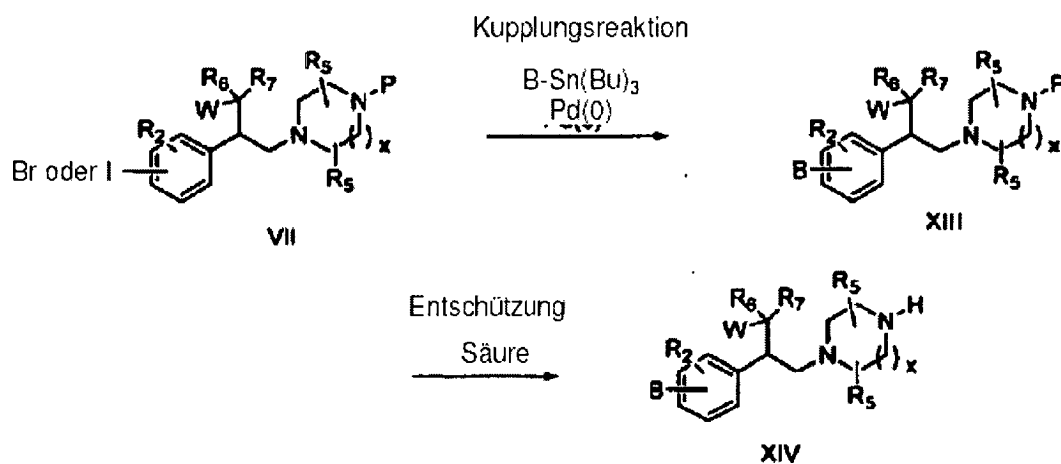
[0123] Falls Verbindungen der Formel X hergestellt werden sollen, bei denen $R_1 = \text{Nitril}$, kann man sie aus Verbindungen der Formel IX bilden, bei denen P eine Amin-Schutzgruppe – vorzugsweise tert-Butoxycarbonyl, aber nicht darauf beschränkt – ist. In dem Fall, in dem $P = \text{tert-Butoxycarbonyl}$, kann für diese Umwandlung irgendein herkömmliches Verfahren zum Entschützen eines Carbamats eingesetzt werden. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird die Entschützung mit einer protischen Säure, d. h. Salzsäure, durchgeführt.

[0124] Man kann Verbindungen der Formel IX aus Verbindungen der Formel VII herstellen, wobei $R_1 = \text{Iod}$ oder Brom und $Y = P$ (siehe Schema 1). Für diese Umwandlung kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Umwandlung eines Aryliodids oder Arylbromids in ein Arylnitril verwendet werden. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird das Arylbromid der Formel VII mit Zinkcyanid, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, Zinkstaub und katalytischem Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium behandelt. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Lösemitteln mit hohem Siedepunkt, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, unter Stickstoff bei erhöhten Temperaturen von 100°C bis ungefähr 150°C durchgeführt. Verbindungen der Formel VII werden in Schema 1 hergestellt. Falls Verbindungen der Formel VIII aus Verbindungen der Formel X gebildet werden sollen, kann man das in Schema 2 zusammengefasste Verfahren befolgen.



Schema 4

[0125] Gewünschtenfalls kann man Verbindungen der Formel VII, bei denen R_1 = Brom oder Iod und $Y = P$ (siehe Schema 1), ebenfalls zur Bildung von Verbindungen der Formel XII verwenden, bei denen C Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist. Verbindungen der Formel XII können über eine Kreuzkupplungsreaktion mit einer Arylboronsäure oder einem Arylstannan aus Verbindungen der Formel VII gebildet werden, bei denen R_1 = Brom oder Iod. Man kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Kreuzkupplung eines Aryliodids oder Arylbromids mit einer Arylboronsäure oder einem Arylstannan einsetzen. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird das Aryliodid oder Arylbromid der Formel VII mit einer in geeigneter Weise substituierten Arylboronsäure, einer Base, d. h. Natriumcarbonat oder Kaliumphosphat, und katalytischem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder [1,4-Bis-(diphenylphosphin)butan]palladium(II)-dichlorid behandelt. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösemittel mit hohem Siedepunkt wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan in Gegenwart von Wasser unter Stickstoff bei erhöhten Temperaturen von 70°C bis ungefähr 100°C durchgeführt. Falls Verbindungen der Formel VIII aus Verbindungen der Formel XII gebildet werden sollen, kann man das in Schema 2 zusammengefasste Verfahren befolgen.



Schema 5

wobei B = Alkenyl oder Alkynyl.

[0126] Falls Verbindungen der Formel XIV hergestellt werden sollen, bei denen B Alkynyl oder Alkenyl ist, kann man sie aus Verbindungen der Formel VII bilden, wobei R_1 = Brom oder Iod und $Y = P$ (siehe Schema 1). Verbindungen der Formel XIII können über eine Kreuzkupplungsreaktion mit einem in geeigneter Weise substituierten Alkenyl- oder Alkynylstannan aus Verbindungen der Formel VII gebildet werden, bei denen R_1 = Brom oder Iod. Man kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Kreuzkupplung eines Aryliodids oder Arylbromids mit einem Alkenyl- oder Alkynylstannan einsetzen. Gemäß der bevorzugten Ausführung dieser Erfindung wird das Aryliodid oder Arylbromid der Formel VII mit einem in geeigneter Weise substituierten Alkenyl- oder Alkynylstannan und katalytischem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) behandelt. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Lösemitteln mit hohem Siedepunkt wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder Toluol

unter Stickstoff bei erhöhten Temperaturen von 90°C bis ungefähr 120°C durchgeführt. Verbindungen der Formel XIV werden wie in Schema 1 beschrieben aus Verbindungen der Formel XIV gebildet. Falls Verbindungen der Formel VIII aus Verbindungen der Formel XIV gebildet werden sollen, kann man das in Schema 2 zusammengefasste Verfahren befolgen.

[0127] Die Verbindungen der Formel I haben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Erfindungsgemäß ist S die bevorzugte Stereokonfiguration. Falls das R- oder das S-Isomer der Verbindungen der Formel I hergestellt werden soll, kann man diese Verbindungen mit irgendeinem herkömmlichen Verfahren als das gewünschte Isomer isolieren. Ein bevorzugtes Mittel besteht darin, dass die Isomere des Amids der Formel VI oder Formel VII, wobei Y = P, oder des Amins der Formel I oder Formel VIII über die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder über die überkritische Flüssigkeitschromatographie getrennt werden.

[0128] Die Trennung von R- und S-Isomeren kann auch durch Bildung eines Niederalkylesters von Phenyl-essigsäuren der Formel V erreicht werden. Man kann irgendein herkömmliches Verfahren zur Bildung eines Esters aus einer Carbonsäure verwenden. Die Trennung wird mit einer enzymatischen Esterhydrolyse eines der Verbindung der Formel V entsprechenden Niederalkylesters durchgeführt (siehe beispielsweise Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R.: *Tetrahedron Lett.*, 1989, 7053), was zur Bildung der entsprechenden chiralen Säure und des chiralen Esters führt. Der Ester und die Säure können durch irgendein herkömmliches Verfahren zur Trennung von Säure und Ester getrennt werden.

[0129] Bei anderen Ausführungen betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die Folgendes umfassen:

- a) mindestens eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon; und
- b) mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff.

[0130] Im Allgemeinen ist die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon in einer Konzentration von ungefähr 0,1 bis ungefähr 90 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden. Die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon ist vorzugsweise in einer Konzentration von mindestens ungefähr 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden. Bevorzugter ist die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon in einer Konzentration von mindestens ungefähr 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden. Noch bevorzugter ist der Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon in einer Konzentration von mindestens ungefähr 10 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden. Die Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon ist sogar noch bevorzugter in einer Konzentration von mindestens ungefähr 25 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden.

[0131] Solche Zusammensetzungen werden gemäß unbedenklichen pharmazeutischen Verfahren hergestellt, die beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Aufl., Herausg.: Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), beschrieben werden. Pharmazeutisch unbedenkliche Trägerstoffe sind diejenigen, die mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung verträglich und biologisch unbedenklich sind.

[0132] Die Verbindungen dieser Erfindung können oral oder parenteral in reiner Form oder in Kombination mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägerstoffen verabreicht werden. Die verwendbaren festen Trägerstoffe können eine oder mehrere Substanzen umfassen, die auch als Aromastoffe, Schmiermittel, Löslichkeitsverbesserer, Suspendiermittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Verdichtungsmittel, Binder oder Mittel zur Auflösung von Tabletten oder Verkapselungsmaterial dienen können. In Pulvern ist der Trägerstoff ein fein verteilter Feststoff, der als Zusatzstoff einem fein verteilten Wirkstoff beigemischt ist. In Tabletten ist der Wirkstoff mit einem Trägerstoff gemischt, der die erforderlichen Verdichtungseigenschaften in geeigneten Anteilen aufweist, und in der gewünschten Form und Größe zusammengepresst. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise bis zu 99% des Wirkstoffs. Geeignete feste Trägerstoffe umfassen – sind aber nicht darauf beschränkt – beispielsweise Calciumphosphat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidin, niedrigschmelzende Wachse und Ionenaustauscherharze.

[0133] Bei der Herstellung von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupen und Heiltränken können flüssige Trägerstoffe verwendet werden. Der Wirkstoff dieser Erfindung kann in einem pharmazeutisch unbedenklichen flüssigen Trägerstoff wie beispielsweise Wasser, einem organischen Lösungsmittel, einer Mischung bei-

der oder pharmazeutisch unbedenklichen Ölen oder Fetten gelöst oder suspendiert sein. Der flüssige Trägerstoff kann andere geeignete pharmazeutische Zusatzstoffe wie beispielsweise Löslichkeitsverbesserer, Emulgatoren, Pufferlösungen, Konservierungsstoffe, Süßstoffe, Aromastoffe, Suspendiermittel, Verdickungsmittel, Farbstoffe, Viskositätsregulatoren, Stabilisatoren oder Osmoregulatoren enthalten. Geeignete Beispiele für flüssige Trägerstoffe für die orale und parenterale Verabreichung umfassen Wasser (das insbesondere die obigen Zusatzstoffe enthält, z. B. Cellulosederivate, vorzugsweise Natriumcarboxymethylcellulose-Lösung), Alkohole (einschließlich Alkoholen mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen, beispielsweise Glykole) und deren Derivate sowie Öle (beispielsweise fraktioniertes Kokosöl und Erdnussöl). Zur parenteralen Verabreichung kann der Trägerstoff auch ein öliger Ester wie Ethyloleat und Isopropylmyristat sein. Sterile flüssige Trägerstoffe dienen in sterilen flüssigen Zusammensetzungsformen zur parenteralen Verabreichung.

[0134] Flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen, die sterile Lösungen oder Suspensionen sind, kann man beispielsweise durch intramuskuläre, intraperitoneale oder subkutane Injektion verabreichen. Sterile Lösungen können auch intravenös verabreicht werden. Die orale Verabreichung kann in flüssiger oder fester Zusammensetzungsform erfolgen.

[0135] Die pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise in Form einer Dosierungseinheit bereitgestellt, beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Körnchen oder Zäpfchen. In einer solchen Form ist die Zusammensetzung in eine Dosierungseinheit unterteilt, die geeignete Mengen des Wirkstoffs enthält; die Dosierungseinheiten können von ihrer Form her verpackte Zusammensetzungen sein, beispielsweise verpackte Pulver, Fläschchen, Ampullen, vorgefüllte Spritzen oder Sachets, die Flüssigkeiten enthalten. Die Form der Dosierungseinheit kann beispielsweise eine Kapsel oder Tablette selbst oder die geeignete Anzahl von irgendeiner solcher Zusammensetzungen in verpackter Form sein.

[0136] Bei einer anderen Ausführung der vorliegenden Erfindung kann man die in der vorliegenden Erfindung nutzbaren Verbindungen mit einer oder mehreren anderen pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise denjenigen Wirkstoffen an ein Säugetier verabreichen, die zur Behandlung irgendeiner anderen Krankheit verwendet werden, die bei dem Säugetier vorhanden ist. Beispiele für solche pharmazeutischen Wirkstoffe umfassen Schmerzmittel, antiangiogene Mittel, antineoplastische Mittel, Antidiabetika, Antiinfektiosa oder Magen-Darm-Mittel oder Kombinationen davon.

[0137] Der eine bzw. die mehreren anderen pharmazeutischen Wirkstoffe können in einer therapeutisch wirksamen Menge gleichzeitig (beispielsweise einzeln zur gleichen Zeit oder zusammen in einer pharmazeutischen Zusammensetzung) und/oder nacheinander mit einer oder mehreren Verbindungen der vorliegenden Erfindung verabreicht werden.

[0138] Der Begriff „Kombinationstherapie“ bezieht sich auf die Verabreichung von zwei oder mehr therapeutischen Wirkstoffen oder Verbindungen zur Behandlung eines therapeutischen Zustands oder Leidens, der bzw. das in der vorliegenden Offenbarung beschrieben wird, beispielsweise Hitzewallungen, Schwitzen, Zustände oder Leiden im Zusammenhang mit der Wärmeregulation oder andere. Eine solche Verabreichung umfasst die gleichzeitige Verwendung jeder Art eines therapeutischen Wirkstoffs. In beiden Fällen stellt das Behandlungsregime vorteilhafte Wirkungen der Arzneimittelkombination bei der Behandlung der hierin beschriebenen Zustände und Leiden bereit.

[0139] Der Applikationsweg kann irgendein Weg sein, der die aktive Verbindung der Formel I zu der geeigneten bzw. gewünschten Wirkungsstelle transportiert, beispielsweise oral, nasal, pulmonal, transdermal (z. B. passive oder iontophoretische Zufuhr) oder parenteral (z. B. rektal, Depot, subkutan, intravenös, intraurethral, intramuskulär, intranasal, Augenlösung oder eine Salbe). Darüber hinaus kann die Verabreichung einer Verbindung der Formel mit anderen Wirkstoffen gleichzeitig (simultan) erfolgen.

[0140] Es wird davon ausgegangen, dass die beschriebene vorliegende Erfindung einen wesentlichen Durchbruch im Gebiet der Behandlung, Linderung, Hemmung und/oder Verhinderung von Leiden darstellt, die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert werden und unter anderem vasomotorische Symptome (VMS), sexuelle Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon sowie insbesondere diejenigen Leiden umfassen, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0141] Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung bei einer Ausführung Verfahren zum Behandeln oder

Verhindern eines Leidens, das durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert wird, bei einem Probanden, der daran Bedarf hat, wobei die Verfahren folgenden Schritt umfassen:

Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon an den Probanden.

[0142] Die durch Monoamin-Wiederaufnahme gebesserten Leiden umfassen diejenigen Leiden, die aus der Gruppe bestehend aus vasomotorischen Symptomen, sexueller Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronischem Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon ausgewählt werden, sowie insbesondere diejenigen Leiden, die aus der Gruppe bestehend aus majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0143] Die Begriffe „vasomotorische Symptome“, „Symptome vasomotorischer Instabilität“ und „vasomotorische Störungen“ umfassen – sind aber nicht darauf beschränkt – Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Gemütskrankheiten, Reizbarkeit, übermäßige Schweißproduktion, Nachtschweiß, Müdigkeit und dergleichen, wobei diese Symptome unter anderem durch eine Dysfunktion der Wärmeregulation verursacht werden.

[0144] Der Begriff „Hitzewallung“ ist ein in der Technik anerkannter Begriff, der sich auf eine vorübergehende Störung der Körpertemperatur bezieht, die bei einem Probanden normalerweise aus einer von Schwitzen begleiteten plötzlichen Hautrötung besteht.

[0145] Der Begriff „sexuelle Dysfunktion“ umfasst ein Leiden, dass sich auf die Begierde und/oder Erregung bezieht, aber nicht darauf beschränkt ist.

[0146] Der hierin verwendete Begriff „Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts“ umfasst: Reizdarmsyndrom, symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit, hypersensitiven Ösophagus, nicht-ulzeröse Dyspepsie, nicht-kardialen Brustschmerz, Gallengangsdyskinese, Dysfunktion des Musculus sphincter Oddi, Inkontinenz (d. h. Dranginkontinenz, Stressinkontinenz, reine Stressinkontinenz und gemischte Inkontinenz; einschließlich der unfreiwilligen Ausscheidung von Stuhl und Harn sowie dem Tröpfeln oder Abgang von Stuhl und Harn, was durch eine oder mehrere Ursachen bedingt sein kann, die die pathologisch veränderte Sphinkterkontrolle, den Verlust der kognitiven Funktion, die Überdehnung der Blase, Hyperreflexie und/oder unfreiwillige Harnröhrenrelaxation, Schwäche der der Blase zugehörigen Muskeln oder neurologische Anomalien umfassen, aber nicht darauf beschränkt sind), interstitielle Zystitis (Reizblase) und chronischen Beckenschmerz (einschließlich Vulvodynie, Prostatodynie und Proktalgie, aber nicht darauf beschränkt).

[0147] Der hierin verwendete Begriff „chronisches Müdigkeitssyndrom“ (CFS) ist ein Leiden, das durch physiologische Symptome charakterisiert ist, die aus Schwäche, Muskelbeschwerden und -schmerzen, übermäßigem Schlaf, Unwohlsein, Fieber, Halsentzündung, schmerzhaften Lymphknoten, Störung des Gedächtnisses und/oder der mentalen Konzentration, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, lokaler Druckschmerzhaftigkeit, diffusem Schmerz und diffuser Müdigkeit sowie Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0148] Der hierin verwendete Begriff „Fibromyalgie“ (FMS) umfasst das Fibromyalgiesyndrom und andere somatoforme Störungen, die das FMS in Verbindung mit Depression, Somatisierungsstörung, Konversionsstörung, Schmerzstörung, Hypochondrie, Dismorphophobie, undifferenzierter somatoformer Störung und nicht anderweitig spezifizierter somatoformer Störung umfassen. Das FMS und andere somatoforme Störungen werden von physiologischen Symptomen begleitet, die aus generalisierter gesteigerter Wahrnehmung von Sinnesreizen, Anomalien bei der Schmerzwahrnehmung in Form von Allodynie (Schmerz mit unschädlichem Reiz), Anomalien bei der Schmerzwahrnehmung in Form von Hyperalgesie (verstärkte Empfindlichkeit gegen Schmerzreize) und Kombinationen davon ausgewählt werden.

[0149] Der hierin verwendete Begriff „Erkrankungen des Nervensystems“ umfasst Suchterkrankungen (einschließlich derer, die durch Alkohol, Nikotin und andere psychoaktive Substanzen bedingt sind) und Entzugssyndrome, altersbedingte Lern- und Mentalstörungen (einschließlich der Alzheimerschen Krankheit), Mager-sucht, Bulimie, Aufmerksamkeitsschwäche mit oder ohne Hyperaktivität, bipolare Störung, Schmerz (einschließlich chronischer Schmerzen, die aus der Gruppe bestehend aus Kreuzschmerzen, atypischem Brustschmerz, Kopfschmerzen wie beispielsweise Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Herpes-Neuralgie, Phantom-schmerz, Beckenschmerz, myofaszialem Schmerz, Unterleibsschmerz, Nackenschmerz, zentralem Schmerz, Zahnschmerz, opioidresistentem Schmerz, viszeralem Schmerz, Operationsschmerz, Schmerzen bei Knochenverletzungen, Wehen und Geburtsschmerzen, Schmerzen durch Verbrennungen, postpartalen Schmer-

zen, Schmerzen bei Halsentzündung, neuropathischen Schmerzen wie beispielsweise peripherer Neuropathie und diabetischer Neuropathie, postoperativen Schmerzen und den Schmerzen ausgewählt werden, die komorbid mit den hierin beschriebenen Erkrankungen des Nervensystems auftreten), zylothyme Störung, Depression (einschließlich majorer Depression, refraktärer Depression, Depression im Jugendalter und leichter Depression), dysthyme Störung, generalisierte Angststörung (GAD), Fettleibigkeit (d. h. Reduzierung des Gewichts von fettleibigen bzw. übergewichtigen Patienten), obsessiv-kompulsive Störungen und Störungen mit ähnlichem Spektrum, oppositionelles Trotzverhalten, Panikstörung, posttraumatischen Stress, prämenstruelle dysphorische Störung (d. h. prämenstruelles Syndrom und Lutealphasen-Dysphorie), Psychosen (einschließlich Schizophrenie, schizoaffektiver und schizophreniformer Störungen), saisonale Depression, Schlafstörungen (beispielsweise Narkolepsie und Enurese), soziale Phobie (einschließlich sozialer Angststörung) und das „Poop-out“-Syndrom bei selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (SSRI) (d. h. wobei ein Patient nach einem Anfangszeitraum mit zufriedenstellender Reaktion keine zufriedenstellende Reaktion auf die SSRI-Therapie mehr zeigt).

[0150] Bei einer Ausführung bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Verfahren zum Behandeln oder Verhindern von vasomotorischen Symptomen bei einem Probanden, der daran Bedarf hat, wobei die Verfahren folgenden Schritt umfassen:

Verabreichen einer wirksamen Menge von mindestens einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon an den Probanden.

[0151] Wenn die Östrogen-Konzentrationen niedrig sind oder Östrogen fehlt, ändern sich die normalen Konzentrationen zwischen NE und 5-HT, und diese Veränderung bei den Konzentrationen der Neurotransmitter kann zu Änderungen der Empfindlichkeit des Wärmeregulationszentrums führen. Die veränderten chemischen Konzentrationen können im Wärmeregulationszentrum als Wärmeempfindung interpretiert werden, so dass der Hypothalamus als Reaktion darauf die absteigenden autonomen Bahnen aktivieren kann, was über Gefäßerweiterung und Schwitzen (Hitzewallung) zu einer Wärmeableitung führt ([Fig. 1](#)). Demnach kann der Östrogenabfall zu einer veränderten Norepinephrin-Wirkung führen.

[0152] Das in den Perikaryen des Hirnstamms synthetisierte Norepinephrin wird an den Nervenendigungen im Hypothalamus und Hirnstamm freigesetzt. Im Hypothalamus reguliert NE die Aktivität der Neuronen, die sich im Wärmeregulationszentrum befinden. NE innerviert im Hirnstamm serotoninerge Neuronen (5-HT) und stimuliert durch seine Wirkung über α_1 -adrenerge und α_2 -adrenerge postsynaptische Rezeptoren die Aktivität des serotoninergen Systems. Als Reaktion darauf modulieren auch die 5-HT-Neuronen die Aktivität des Wärmeregulationszentrums und die Rückkopplung zu den NE-Neuronen. Über diese Rückkopplungsverbindung hemmt 5-HT, das über die 5-HT_{2a}-Rezeptoren wirkt, die Aktivität der NE-Neuronen. Das Norepinephrin im synaptischen Spalt wird ebenfalls vom NE-Transporter (NET) aufgenommen, der sich in den NE-Neuronen befindet. Der Transporter führt das NE in den Kreislauf zurück und stellt es für die mehrfache Neurotransmission zur Verfügung ([Fig. 2](#)).

[0153] Die vorliegende Erfindung sieht eine Behandlung für vasomotorische Symptome durch Verfahren zur Wiederherstellung der reduzierten Wirkung des Norepinephrins vor. Die Wirkung des Norepinephrins im Hypothalamus oder im Hirnstamm kann gesteigert werden, indem: (i) die Wirkung des NE-Transporters blockiert wird; (ii) die Wirkung des präsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptors mit einem Antagonisten blockiert wird; oder (iii) die Wirkung von 5-HT auf NE-Neuronen mit einem 5-HT_{2a}-Antagonisten blockiert wird.

[0154] Der Schmerz kann beispielsweise ein akuter Schmerz (kurze Dauer) oder chronischer Schmerz (regelmäßig wiederkehrend oder andauernd) sein. Der Schmerz kann ferner zentral oder peripher sein.

[0155] Beispiele für Schmerzen, die akut oder chronisch sein und gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, umfassen Entzündungsschmerz, Muskel-Skelett-Schmerz, Knochenschmerz, Lumbosakralschmerz, Nacken- oder Kreuzschmerzen, viszerale Schmerzen, somatische Schmerzen, neuropathische Schmerzen, Krebschmerz, durch Verletzung oder Operation bedingte Schmerzen wie brennender Schmerz oder Zahnschmerz, oder Kopfschmerzen wie Migräne oder Spannungskopfschmerz oder Kombinationen dieser Schmerzen. Der Fachmann erkennt, dass diese Schmerzen einander überschneiden können. Beispielsweise kann ein durch eine Entzündung verursachter Schmerz auch viszeraler oder muskuloskeletaler Art sein.

[0156] Bei einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung nutzbar sind, an Säugetiere verabreicht, um folgende chronischen Schmerzen zu behandeln: beispielsweise neuropathische Schmerzen, die z. B. mit Schädigungen oder pathologischen Verän-

derungen des peripheren oder zentralen Nervensystems zusammenhängen; Krebschmerz; viszerale Schmerzen, die z. B. mit der Unterleibs-, Becken- und/oder Dammregion oder Pankreatitis zusammenhängen; Muskel-Skelett-Schmerz, der z. B. mit dem unteren oder oberen Rücken, der Wirbelsäule, Fibromyalgie, Ariculatio temporomandibularis oder myofaszialem Schmerz zusammenhängt; Knochenschmerz, der z. B. mit degenerativen Knochen- oder Gelenkserkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis oder Spinalkanalstenose zusammenhängt; Kopfschmerzen wie Migräne oder Spannungskopfschmerz; oder Schmerzen, die mit Infektionen wie HIV, Sichelzellenanämie, Autoimmunkrankheiten, multipler Sklerose oder Entzündungen wie Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis zusammenhängen.

[0157] Bei einer bevorzugteren Ausführung werden die in dieser Erfindung nutzbaren Verbindungen gemäß den hierin beschriebenen Verfahren zur Behandlung chronischer Schmerzen verwendet, die neuropathische Schmerzen, viszerale Schmerzen, Muskel-Skelett-Schmerz, Knochenschmerz, Krebschmerz oder Entzündungsschmerz oder Kombinationen davon sind. Der Entzündungsschmerz kann mit einer Vielzahl von medizinischen Zuständen wie beispielsweise Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Operation oder Verletzung zusammenhängen. Neuropathische Schmerzen können beispielsweise mit diabetischer Neuropathie, peripherer Neuropathie, Post-Herpes-Neuralgie, Trigeminusneuralgie, lumbaler oder zervikaler Radikulopathie, Fibromyalgie, Glossopharyngeusneuralgie, sympathischer Reflexdystrophie, Kausalgie, Thalamussyndrom, Nervenzusammenbruch, oder Nervenschäden durch eine Verletzung, die zu einer peripheren und/oder zentralen Sensibilisierung wie Phantomschmerz, sympathischer Reflexdystrophie oder Postthorakotomieschmerz führt, Krebs, Verletzung durch Chemikalien, Giften, Ernährungsmängeln, oder Virus- oder Bakterieninfektionen wie Gürtelrose oder HIV oder Kombinationen davon zusammenhängen. Die Verfahren zur Verwendung von Verbindungen dieser Erfindung umfassen ferner Behandlungen, bei denen die neuropathischen Schmerzen ein Leiden sind, das durch metastatische Infiltration, Adipositas dolorosa, Verbrennungen oder zentrale Schmerzen, die mit Thalamus-Erkrankungen zusammenhängen, bedingt ist.

[0158] Wie bereits erwähnt wurde, kann man die Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Behandlung von Schmerzen einsetzen, die somatischer und/oder viszeraler Art sind. Beispielsweise umfassen somatische Schmerzen, die gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, Schmerzen, die mit Struktur- oder Weichteilverletzungen zusammenhängen, die bei einer Operation, zahnärztlichen Behandlungen, Verbrennungen oder Körperverletzungen durch Gewalteinwirkung auftreten. Beispiele für viszerale Schmerzen, die gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, umfassen diejenigen Schmerztypen, die mit Erkrankungen der inneren Organe zusammenhängen oder daraus resultieren – beispielsweise Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Reizblase, Crohn-Krankheit, Rheuma (Gelenkschmerzen), Tumoren, Gastritis, Pankreatitis, Infektionen der Organe oder Erkrankungen des Gallengangs oder Kombinationen davon. Der Fachmann erkennt ferner, dass die nach Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelten Schmerzen auch mit Zuständen von Hyperalgesie, Allodynie oder beiden zusammenhängen können. Außerdem können chronische Schmerzen mit oder ohne periphere oder zentrale Sensibilisierung vorliegen.

[0159] Man kann die bei dieser Erfindung nutzbaren Verbindungen auch zur Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen verwenden, die mit Frauenkrankheiten zusammenhängen, die auch als frauenspezifische Schmerzen bezeichnet werden. Solche Schmerzgruppen umfassen diejenigen, die nur oder überwiegend bei Frauen vorkommen und zu denen Schmerzen gehören, die mit Menstruation, Eisprung, Schwangerschaft oder Geburt, Fehlgeburt, Bauchhöhlenschwangerschaft, retrograder Menstruation, Ruptur einer Follikel- oder Gelbkörperzyste, Reizung der Beckeneingeweide, Leinmyom des Uterus, Adenomyosis, Endometriose, Infektion und Entzündung, Ischämie der Beckenorgane, Obstruktion, intraabdominalen Verwachsungen, anatomischer Verschiebung der Beckeneingeweide, Ovarialabszess, Verlust der Stützfunktion des Beckens, Tumoren, Parametropathia spastica oder ausstrahlendem Schmerz nicht-gynäkologischer Ursache zusammenhängen.

BEISPIELE

[0160] Die vorliegende Erfindung wird in den folgenden Beispielen weiter definiert, in denen alle Teile und Prozentanteile nach Gewicht und die Temperaturgrade in Celsius aufgeführt sind, sofern nichts anderes angegeben ist.

Referenzbeispiel 1-a: Aldolreaktion: Herstellung von Säure-Zwischenprodukten

[0161] Eine Lösung von Diisopropylamin (7,87 mL, 56,2 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (50 mL) unter Stickstoff wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von n-Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 22 mL, 55,0 mmol) behandelt. Die resultierende Lösung wurde auf 0°C erwärmt und 15 min gerührt. Die Lö-

sung wurde wieder auf -78°C gekühlt und über eine Kanüle mit einer Lösung von 3-Chlorphenylessigsäure (4,0 g, 23,4 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) behandelt. Man ließ das Reaktionsgemisch dann auf 25°C erwärmen; es wurde 45 Minuten gerührt und anschließend wieder auf -78°C gekühlt. Dann wurde über eine Kanüle eine Lösung von Cyclohexanon (3,65 mL, 35,3 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) zugesetzt und das resultierende Gemisch wurde 1,5 h bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch Zusatz einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gelöscht und das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wurde in 2 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung (30 mL) gelöst und mit Ethylacetat (1×30 mL) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde dann durch Zusatz von 2 N wässriger Salzsäure-Lösung bis zum pH-Wert 1 angesäuert. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (3×30 mL) extrahiert; die kombinierten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 6,05 g (96%) reine (3-Chlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure als weißer Feststoff erhalten wurden. HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$: 268,0866; gefunden (ESI⁺FT): 291,0748.

b) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Bromphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: 312,0361; gefunden (ESI⁺FT): 350,99924.

c) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclobutyl)(2-naphthyl)essigsäure aus 2-Naphthylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 256,1099; gefunden (ESI⁺FT): 279,09927.

d) In analoger Weise wurde 3,4-Dichlor-alpha-(1-hydroxycyclohexyl)benzoesäure aus 3,4-Dichlorphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 301/303/305 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Analyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3$: C, 55,46; H, 5,32; N, 0,00; gefunden: C, 55,42; H, 5,30; N, 0,00.

e) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 283 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 284,1412; gefunden (ESI⁺FT): 307,13001.

f) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure aus 3-Trifluormethoxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$: 318,1079; gefunden (ESI⁺FT): 317,1013.

g) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure aus 4-Trifluormethoxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 317 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

h) In analoger Weise wurde (4-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 4-Bromphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 313/315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Analyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: C, 53,69; H, 5,47; N, 0,00; gefunden: C, 53,87; H, 5,42; N, 0,00.

i) In analoger Weise wurde (3,4-Dichlorphenyl)(4-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)essigsäure aus 3,4-Dichlorphenylessigsäure und 1-Methyl-4-piperidon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$: 353,0352; gefunden (ESI⁺FT): 318,0653.

j) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure aus 3-Bromphenylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: 284,0048; gefunden (ESI⁺FT): 306,99337.

k) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclobutyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure aus 3-Trifluormethoxyphenylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$: 290,0766; gefunden (ESI⁺FT): 289,0686.

l) In analoger Weise wurde (3-Brom-4-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Brom-4-methoxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 341/343 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$: 342,0467; gefunden (ESI⁺FT): 341,03897.

m) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure aus 3-Trifluormethylphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 301 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: 302,1130; gefunden (ESI⁺FT): 325,1024.

n) In analoger Weise wurde (4-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 4-Benzyloxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt.

o) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclobutyl)(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt.

p) In analoger Weise wurde (3,4-Dichlorphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure aus 3,4-Dichlorphenylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$: 274,0163; gefunden (ESI⁺FT): 273,00881.

q) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)(2-naphthyl)essigsäure aus 2-Naphthylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 284,1412; gefunden (ESI⁺FT): 323,10414.

r) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(4-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)essigsäure aus 3-Bromphenylessigsäure und 1-Methyl-4-piperidon hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3 \cdot \text{HCl}$: 363,0237; gefunden (ESI⁺FT): 328,05356.

s) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclopentyl)(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Cyclopentanon hergestellt. MS (ESI) m/z 269 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); HRMS: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 270,1256; gefunden (ESI⁺FT): 293,11485.

- t) In analoger Weise wurde 2-(3-Bromphenyl)-3-ethyl-3-hydroxypentansäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und 3-Pentanon hergestellt. MS (ESI) m/z 299/301 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{13}H_{17}BrO_3$: 300,0361; gefunden (ESI_{FT}): 323,02505.
- u) In analoger Weise wurde 2-(3-Chlorphenyl)-3-hydroxy-3-propylhexansäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und 4-Heptanon hergestellt. MS (ESI) m/z 283/285 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{15}H_{21}ClO_3$: 284,1179; gefunden (ESI_{FT}): 307,1074.
- v) In analoger Weise wurde 2-(3-Chlorphenyl)-3-ethyl-3-hydroxypentansäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und 3-Pentanon hergestellt. MS (ESI) m/z 255/257 ($[M+H]^+$).
- w) In analoger Weise wurde 3-Ethyl-3-hydroxy-2-(1-naphthyl)pentansäure aus 1-Naphthylelessigsäure und 3-Pentanon hergestellt. MS (ESI) m/z 271 ($[M-H]^-$).
- x) In analoger Weise wurde (4-Hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)(2-naphthyl)essigsäure aus 2-Naphthylelessigsäure und 1-Methyl-4-piperidon hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{18}H_{21}NO_3$: 299,1521; gefunden (ESI_{FT}): 300,15911.
- y) In analoger Weise wurde 2-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-3-ethyl-3-hydroxypentansäure aus 3-Brom-4-methoxyphenylelessigsäure und 3-Pentanon hergestellt. MS (ESI) m/z 329/331 ($[M+H]^+$).
- z) In analoger Weise wurde (4-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure aus 4-Benzyloxyphenylelessigsäure und Cyclobutanon hergestellt.
- aa) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(1-hydroxydecahydronaphthyl)essigsäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und Decahydronaphthalen-1-on hergestellt. MS (ESI) m/z 321/323 ($[M-H]^-$).
- bb) In analoger Weise wurde (3-Brom-4-methoxyphenyl)(4-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Brom-4-methoxyphenylelessigsäure und 4-tert-Butylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 397/399 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}BrO_4$: 398,1093; gefunden (ESI_{FT}): 421,09875.
- cc) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(2-hydroxydecahydronaphthyl)essigsäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und Decahydronaphthalen-2-on hergestellt. MS (ESI) m/z 321/323 ($[M-H]^-$).
- dd) In analoger Weise wurde (4-tert-Butyl-1-hydroxycyclohexyl)(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylelessigsäure und 4-tert-Butylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 339 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{22}H_{28}O_3$: 340,2038; gefunden (ESI_{FT}): 363,19309.
- ee) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)essigsäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und Tetrahydro-2H-pyran-4-on hergestellt. MS (ESI) m/z 269 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{13}H_{15}ClO_4$: 270,0659; gefunden (ESI_{FT}): 293,05499.
- ff) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(4-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und 4-tert-Butylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 367/369 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{18}H_{25}BrO_3$: 368,0987; gefunden (ESI_{FT}): 391,0878.
- gg) In analoger Weise wurde 2-(3-Bromphenyl)-3-hydroxy-3-propylhexansäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und 4-Heptanon hergestellt. MS (ESI) m/z 327/329 ($[M+H]^+$).
- hh) In analoger Weise wurde 2-(3-Chlorphenyl)-3,3-dicyclopropyl-3-hydroxypropionsäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und Dicyclopropylketon hergestellt. MS (ESI) m/z 279,0801 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{15}H_{17}ClO_3$: 280,0866; gefunden (ESI): 279,0801; Analyse berechnet für $C_{15}H_{17}ClO_3$: C, 64,17; H, 6,10; N, 0,00; gefunden: C, 64,05; H, 6,31; N, 0,00.
- ii) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(1-hydroxy-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)essigsäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 367/369 ($[M-H]^-$).
- jj) In analoger Weise wurde (4-Ethyl-1-hydroxycyclohexyl)-(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylelessigsäure und 4-Ethylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 311 ($[M-H]^+$).
- kk) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(4-tert-butyl-1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Chlorphenylelessigsäure und 4-tert-Butylcyclohexanon hergestellt.
- ll) In analoger Weise wurde (4-Methyl-1-hydroxycyclohexyl)-(1-naphthyl)essigsäure aus 1-Naphthylelessigsäure und 4-Methylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 297 ($[M-H]^-$).
- mm) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)essigsäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und Tetrahydro-2H-pyran-4-on hergestellt. MS (ESI) m/z 313/315 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{13}H_{15}BrO_4$: 314,0154; gefunden (ESI_{FT}): 315,02244.
- nn) In analoger Weise wurde (3-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Benzyloxyphenylelessigsäure und Cyclohexanon hergestellt.
- oo) In analoger Weise wurde (3-Bromphenyl)(2-hydroxy-2-adamantyl)essigsäure aus 3-Bromphenylelessigsäure und Adamantanon hergestellt. MS (ESI) m/z 363/365 ($[M-H]^-$).
- pp) In analoger Weise wurde (3-Brom-4-methoxyphenyl)(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)essigsäure aus 3-Brom-4-methoxyphenylelessigsäure und Tetrahydro-2H-pyran-4-on hergestellt. MS (ESI) m/z 343/345 ($[M-H]^-$); HRMS: berechnet für $C_{14}H_{17}BrO_5$: 344,0259; gefunden (ESI_{FT}): 367,01582.
- qq) In analoger Weise wurde (3-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure aus 3-Benzyloxyphenylelessigsäure und Cyclobutanon hergestellt.
- rr) In analoger Weise wurde (5-Chlorthien-2-yl)-hydrocyclohexyl)essigsäure aus 5-Chlor-2-thiophen-3-es-

sigsäure (Beispiel 142) und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 273/275 ($[M-H]^-$).

ss) In analoger Weise wurde (5-Bromthien-2-yl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 5-Brom-2-thiophen-essigsäure (Beispiel 143) und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 317/319 ($[M+H]^+$).

tt) In analoger Weise wurde 1-Benzothien-3-yl(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 1-Benzothien-3-yl-essigsäure und Cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 289 ($[M-H]^-$).

uu) In analoger Weise wurde (2-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 2-Bromphenylessigsäure und Cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 311/313 ($[M-H]^-$).

vv) In analoger Weise wurde (4-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 4-Bromphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 313/315 ($[M+H]^+$); Analyse berechnet für $C_{14}H_{17}BrO_3$: C, 53,69; H, 5,47; N, 0,00; gefunden: C, 53,87; H, 5,42; N, 0,00.

ww) In analoger Weise wurde (4-Bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure aus 4-Bromphenylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt.

xx) In analoger Weise wurde (1-Methyl-1H-indol-3-yl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus N-Methyl-3-indol-essigsäure und Cyclohexanon hergestellt.

yy) In analoger Weise wurde (1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-1H-indol-3-yl)(1-hydroxycyclohexylessigsäure aus [1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-1H-indol-3-yl]-essigsäure (Solid-phase synthesis of polyamine spider toxins and correlation with the natural products by HPLC-MS/MS; Manov, Nikolay; Tzouros, Manuel; Chesnov, Sergiy; Bigler, Laurent; Blenz, Stefan; institute of Organic Chemistry, Universität Zürich, Zürich, Schweiz; Helvetica Chimica Acta (2002), 85 (9), 2827–2846) und Cyclohexanon hergestellt.

zz) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)(1,1'-biphenyl-4-yl)essigsäure aus 4-Biphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 309 ($[M-H]^-$).

aaa) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclobutyl)[4-trifluormethoxy]phenyl]essigsäure aus 4-Trifluormethoxyphenylessigsäure und Cyclobutanon hergestellt. MS (ESI) m/z 289 ($[M-H]^-$).

bbb) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[4-phenoxyphenyl]essigsäure aus 4-Phenoxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 325 ($[M-H]^-$).

ccc) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[3-phenoxyphenyl]essigsäure aus 3-Phenoxyphenylessigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 325 ($[M-H]^-$). Analyse berechnet für $C_{20}H_{22}O_4 \cdot 0,1H_2O$: C, 73,19; H, 6,82; gefunden: C, 73,04; H, 6,88.

ddd) In analoger Weise wurde (1-Naphthyl)(1-hydroxycyclooctyl)essigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Cyclooctanon hergestellt.

eee) In analoger Weise wurde [4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus [4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]essigsäure (DE 25 56 474, 1976, M. Kucher; B. Brunova; J. Grimova; N. Oldrich) und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 373.

fff) In analoger Weise wurde (1-Naphthyl)(1-hydroxycycloheptyl)essigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Cycloheptanon hergestellt.

ggg) In analoger Weise wurde 2-(3-Chlorphenyl)-3-hydroxy-3-methylbutansäure aus 3-Chlorphenylessigsäure und Aceton hergestellt. MS (ES) m/z 226,9.

hhh) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(1-hydroxy-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)essigsäure aus 3-Chlorphenylessigsäure und 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon hergestellt. MS (ES) m/z 323,2.

iii) In analoger Weise wurde (1-Hydroxy-cyclohexyl)-(5-methoxybenzo[b]thiophen-3-yl)-essigsäure aus 5-Methoxybenzo[b]thiophenessigsäure (Campaigne, E.; Kim, C. S.; Pinza, M.; Pifferi, G.: J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 1697–1703) und Cyclohexanon hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{15}H_{17}F_3O_4$: 318,1079; gefunden (ESI): 317,1013.

jjj) In analoger Weise wurde (2-Hydroxydecahydronaphthyl)(1-naphthylessigsäure aus 1-Naphthylessigsäure und Decahydronaphthalen-2-on hergestellt. MS (ESI) m/z 337 ($[M-H]^-$).

kkk) In analoger Weise wurde (3-Chlorphenyl)(4-methyl-1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus 3-Chlorphenylessigsäure und 4-Methylcyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 281/283 ($[M-H]^-$).

III) Schritt 1: Ein Gemisch aus 4-(Chlormethyl)dibenzyl (0,92 g, 4 mmol) und Kaliumcyanid (0,039 g, 6 mmol) in N,N'-Dimethylformamid (20 ml) wurde 16 Stunden bei 80°C erhitzt. Danach wurde die Lösung in Wasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert und durch einen Pfropf aus Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, wobei 4-(Phenethylphenyl)acetonitril als Öl gewonnen wurde, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Schritt 2: Das 4-(Phenethylphenyl)acetonitril von der obigen Reaktion wurde mit 6 N wässriger Salzsäure-Lösung (10 ml) behandelt und 4 h bei 95°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und dann wurde festes Kaliumhydroxid zugesetzt, bis der pH-Wert 14 erreicht war. Die Lösung wurde zweimal mit Diethylether gewaschen und die resultierende wässrige Schicht wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure bis zum pH-Wert 1 angesäuert. Das Produkt wurde mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert und die kombinierten Etherextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Die Trituration mit Hexan und die Filtrierung des resultierenden Feststoffs ergaben 0,64 g 4-(2-Phenylethyl)phenyl]essigsäure als schmutzig-weißen Feststoff. MS (ESI) m/z 239.

Schritt 3: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(2-phenylethyl)phenyl]essigsäure aus [4-(2-Phenylethyl)phenyl]essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 337. mmm) Schritt 1: 3-Fluor-4-hydroxyphenylessigsäure (0,85 g, 3,62 mmol) und Benzylbromid (1,30 g, 7,60 mmol) wurden in einen Kolben gegeben, der N,N'-Dimethylformamid (20 mL) enthielt. Nach Zusatz von Kaliumcarbonat (1,25 g, 9,00 mmol) wurde die Lösung 4 Stunden bei 50°C erhitzt. Eine wässrige 2-N-Natriumhydroxid-Lösung (10 mL) wurde zugegeben und das Erhitzen wurde weitere 16 Stunden aufrechterhalten. Danach wurde die Lösung in Wasser gegossen und zweimal mit Diethylether gewaschen. Die Etherextrakte wurden ausgesondert und die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, bis der pH-Wert 1 erreicht war. Das Produkt wurde anschließend mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert. Die kombinierten Etherschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei 0,95 g 4-Benzyloxy-3-fluorphenylessigsäure erhalten wurden, die als solche im nächsten Schritt verwendet wurde. MS (ESI) m/z 325.

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde [4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus [4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 357.

nnn) In analoger Weise wurde [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl](1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ES) m/z 369,0.

ooo) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde {3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}essigsäure aus {3-Chlor-4-hydroxy-phenyl}essigsäure und 3-Methoxybenzylchlorid hergestellt.

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde [3-Chlor-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl](1-hydroxy-cyclohexyl)essigsäure aus {3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}essigsäure und Cyclohexanon hergestellt.

ppp) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde {3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}essigsäure aus {3-Chlor-4-hydroxy-phenyl}essigsäure und 2-Methoxybenzylchlorid hergestellt. MS (ES) m/z 304,9.

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde [3-Chlor-4-(2-methoxy-benzyloxy)-phenyl](1-hydroxy-cyclohexyl)essigsäure aus {3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}essigsäure und Cyclohexanon hergestellt.

qqq) In analoger Weise wurde [(3R)-1-Hydroxy-3-methylcyclopentyl][3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure aus (3-Trifluormethoxyphenyl)essigsäure und (3R)-Methyl-cyclopentanone hergestellt.

rrr) In analoger Weise wurde (1-Hydroxy-2,2-dimethyl-cyclopentyl)-(3-trifluormethoxy-phenyl)essigsäure aus (3-Trifluormethoxyphenyl)essigsäure und 2,2-Dimethyl-cyclopentanone hergestellt.

sss) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)(6-methoxy-2-naphthyl)essigsäure aus (6-Methoxy-2-naphthyl)essigsäure (Harrison, Ian Thomas; Lewis, Brian; Nelson, Peter; Rooks, Wendell; Roszkowski, Adolph; Tomolonis, Albert; Fried, John H.: J. Med. Chem., 1970, 13, 203-205) und Cyclohexanon hergestellt. MS (ES) m/z 313,0; HRMS: berechnet für $C_{19}H_{22}O_4 + H^+$: 315,15909; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 315,159.

ttt) In analoger Weise wurde (3-Chlor-4-methoxyphenyl)-1(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure aus (3-Chlor-4-methoxyphenyl)essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 297 ($[M-H]^-$).

uuu) In analoger Weise wurde (1-Hydroxycyclohexyl)-(4-phenethyloxyphenyl)essigsäure aus (4-Phenethyloxyphenyl)essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 353 ($[M-H]^-$).

vvv) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde {4-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethoxyl-phenyl]-essigsäure aus (4-Hydroxyphenyl)essigsäure und 2-(4-Fluorphenyl)ethylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 273 ($[M-H]^-$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde {4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethoxyl-phenyl]}-(1-hydroxy-cyclohexyl)-essigsäure aus {4-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 371 ($[M-H]^-$).

www) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde [4-(2-Naphthalen-1-yl-ethoxy)-phenyl]-essigsäure aus (4-Hydroxyphenyl)essigsäure und 1-(2-Bromethyl)naphthalen hergestellt. MS (ESI) m/z 305 ($[M-H]^-$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (1-Hydroxycyclohexyl)-[4-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-phenyl]-essigsäure aus [4-(2-Naphthalen-1-yl-ethoxy)-phenyl]-essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 403 ($[M-H]^-$).

xxx) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde {4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxyl-phenyl]-essigsäure aus (4-Hydroxyphenyl)essigsäure und 4-(2-Chlorethyl)anisol hergestellt. MS (ESI) m/z 273 ($[M-H]^+$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (1-Hydroxycyclohexyl)-{4-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethoxyl-phenyl]-essigsäure aus {4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 383 ($[M-H]^-$).

yyy) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-mmm, Schritt 1, wurde (4-Cyclohexylmethoxy-phenyl)-essigsäure aus (4-Hydroxyphenyl)-essigsäure und Cyclomethylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 247 ($[M-H]^-$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (4-Cyclohexylmethoxy-phenyl)-(1-hydroxy-cyclohexyl)-essigsäure aus (4-Cyclohexylmethoxy-phenyl)-essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 345 ($[M-H]^-$).

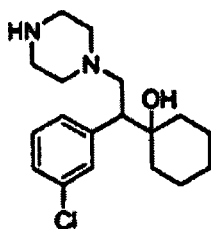
zzz) Schritt 1: Einer gerührten Lösung von (4-Hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (0,33 g, 0,002 mol), S-(–)-sec-Phenethylalkohol (0,24 g, 0,002 mol) und Triphenylphosphin (0,52 g, 0,002 mol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (6 mL) wurde 15 Minuten lang tropfenweise Diisopropylazodicarboxylat (0,40 g, 0,002 mol) in Tetrahydrofuran (16 mL) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum bis zur Trockenheit eingedampft. Dem Rückstand wurden Methanol (12 mL) und Natriumhydroxid (0,44 g, 0,011 mol) zugegeben und die Reaktionslösung wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Das Methanol wurde dann im Vakuum entfernt und dem Rückstand wurden 12 ml Wasser beigemischt. Nach 1 h Rühren wurde das ausgefällte Triphenylphosphinoxid durch Saugfiltration entfernt. Das wässrige Filtrat wurde mit 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wurde ausgesondert und die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei das feste Produkt 4-((1R)-1-Phenylethoxy-phenyl)essigsäure erhalten wurde. MS (ESI) m/z 253 ($[M-H]^-$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (1-Hydroxycyclohexyl)-4-((1R)-1-phenylethoxy-phenyl)essigsäure aus 4-((1R)-1-Phenylethoxyphenyl)essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 353 ($[M-H]^-$).

aaaa) Schritt 1: In analoger Weise zu Referenzbeispiel 1-zzz, Schritt 1, wurde 4-((1S)-1-Phenylethoxyphenyl)essigsäure aus (4-Hydroxyphenyl)essigsäure und R-(+)-sec-Phenethylalkohol hergestellt. MS (ESI) m/z 253 ($[M-H]^-$).

Schritt 2: In analoger Weise (wie Referenzbeispiel 1-a) wurde (1-Hydroxycyclohexyl)-4-((1S)-1-phenylethoxy-phenyl)essigsäure aus 4-((1S)-1-Phenylethoxyphenyl)essigsäure und Cyclohexanon hergestellt. MS (ESI) m/z 353 ($[M-H]^-$).

Referenzbeispiel 1: 1-[1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

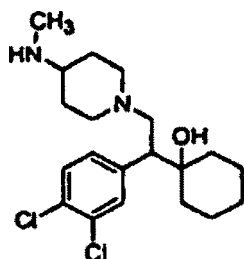


[0162] Schritt 1: Eine Lösung von (3-Chlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-a) (5,4 g, 20,1 mmol), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (14,22 g, 32,15 mmol) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat (5,99 g, 32,15 mmol) in Methylenchlorid (20 mL) wurde mit Triethylamin (8,4 mL, 60,3 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 25°C gerührt; danach wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt mit einem Biotage Horizon (FLASH 40 M, Kieselsäure, Gradient von 0% EtOAc/Hexan bis 30% EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei 7,10 g (81%) tert-Butyl-4-[(3-chlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat als weißer Schaum gewonnen wurden. HRMS: berechnet für $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$: 436,2129; gefunden (ESI_{FT}): 437,21996.

[0163] Schritt 2: Eine Lösung von 4-[(3-Chlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (200 mg, 0,46 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (3 mL) unter Stickstoff wurde tropfenweise mit einer Boran-Lösung (1,0 M in Tetrahydrofuran, 1,60 mL, 1,60 mmol) behandelt. Die resultierende Lösung wurde 2 h bei 70°C erhitzt; danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad gekühlt und tropfenweise mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung (1 mL) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde wieder 1 h bei 70°C erhitzt, anschließend gekühlt und mit Methanol (1 mL) behandelt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum, wurde der resultierende Rückstand in Wasser (5 mL) gelöst und mit Ethylacetat (1 × 4 mL) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde durch Zusatz von 2 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht, bis der pH-Wert 10 erreicht war. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (4 × 5 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 146 mg (99%) 1-[1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol als farbloses Öl gewonnen wurden. HRMS: berechnet für $C_{18}H_{27}ClN_2O$: 322,1812; gefunden (ESI_{FT}): 323,18977. 1-[1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (146 mg) wurde in Methanol (0,5 mL) gelöst und mit einer gesättigten methanolischen Lösung von Salzsäure (0,5 mL) und danach mit Diethylether behandelt. Nach 16 h Auskristallisieren im Kühlschrank wurde der resultierende

Feststoff gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 110 mg (60%) 1-[1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff erhalten wurden. MS (ESI) m/z 323/325 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 394,1345; gefunden (ESI-FT): 323,18831.

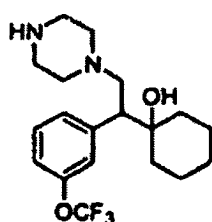
Referenzbeispiel 13: 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0164] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-{1-[(3,4-dichlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-4-yl}carbamate aus 3,4-Dichlor-alpha-(1-hydroxycyclohexyl)benzoesigsäure (Referenzbeispiel 1-d) und 4-N-Boc-aminopiperidin hergestellt. MS (ES) m/z 485,2 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4$: 484,1896; gefunden (ESI): 485,1987.

[0165] Schritt 2: Eine Lösung von tert-Butyl-{1-[(3,4-dichlorphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperidin-4-yl}carbamate (364 mg, 0,75 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 mL) unter Stickstoff wurde mit einer Boran-Lösung (1,0 M in Tetrahydrofuran, 2,62 mL, 2,62 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 74°C erhitzt und danach gekühlt und durch Zusatz von Methanol (4 mL) gelöscht. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und die Produkte wurden mit einem Biotage Horizon (FLASH 25 M, Kieselsäure, Gradient von 10% EtOAc/Hexan bis 90% EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei 187 mg (53%) tert-Butyl-{1-[2-(3,4-dichlorphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate als weißer Schaum, der zuerst eluierte, und 88 mg (31%) 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethyl]cyclohexanol als farbloses Öl, das als zweites eluierte, erhalten wurden. tert-Butyl-{1-[2-(3,4-dichlorphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate: MS (ES) m/z 471,3 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_3$: 470,2103; gefunden (ESI): 471,2165. 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethyl]cyclohexanol: MS m/z 385/387/389 ($[M+H]^+$). 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethyl]cyclohexanol wurde mit einer methanolischen Lösung von Salzsäure und Diethylether in das Dihydrochloridsalz umgewandelt, wobei 45 mg (41%) 1-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff gewonnen wurden. HRMS: berechnet für $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2,00HCl$: 456,1269; gefunden (ESI): 385,183.

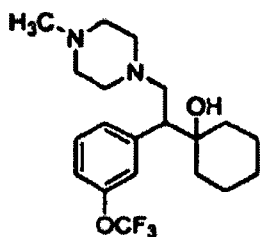
Referenzbeispiel 23: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0166] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-f) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5$: 486,2342; gefunden (ESI): 487,2398.

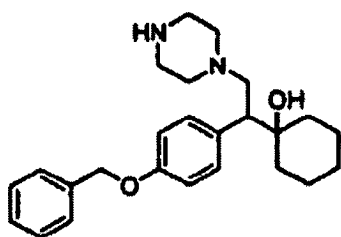
[0167] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 444,1558; gefunden (ESI): 373,2095.

Beispiel 24: 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0168] Eine Lösung von 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol (590 mg, 1,59 mmol) (siehe Beispiel 23) in Ameisensäure (3,1 mL) bei 50°C wurde mit einer wässrigen Formaldehyd-Lösung (37% in Wasser, 1,3 mL, 1,94 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei 70°C erhitzt; danach wurde es in Wasser (50 mL) gegossen und durch Zusatz von 2 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf den pH-Wert 10 basisch gemacht. Das Produkt wurde dann mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei 442 mg (72%) 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol als farbloses Öl erhalten wurden. Das Produkt wurde in Methanol (0,5 mL) gelöst und die resultierende Lösung wurde mit einer gesättigten methanolischen Salzsäure-Lösung (0,5 mL) und anschließend Diethylether (2 ml) behandelt. Die Lösung wurde 16 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert und mit Diethylether gewaschen, wobei 299 mg (57%) 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff gewonnen wurden. HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 458,1715; gefunden (ESI): 387,2263.

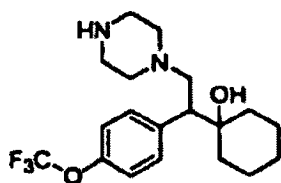
Beispiel 27: 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0169] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (4-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-n) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 509 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{30}H_{40}N_2O_5$: 508,2937; gefunden (ESI): 509,3027.

[0170] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 466,2154; gefunden (ESI): 395,2683.

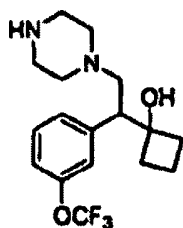
Beispiel 28: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0171] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 487 ($[M^+H]^+$).

[0172] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS m/z 373 ($[M+HD]^+$); Analyse berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2,00HCl \cdot 2,10H_2O$: C, 47,23; H, 6,93; N, 5,80; gefunden: C, 46,93; H, 6,80.

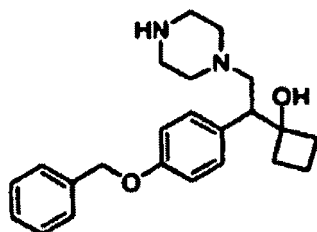
Beispiel 46: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0173] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclobutyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxycyclobutyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-k) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$: 458,2029; gefunden (ESI): 459,2118.

[0174] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclobutyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 416,1245; gefunden (ESI): 345,1801.

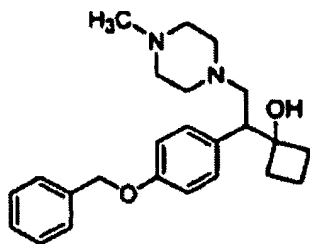
Beispiel 70: 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0175] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (4-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-z) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 481 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{28}H_{36}N_2O_5$: 480,2624; gefunden (ESI): 481,2716.

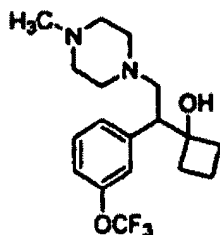
[0176] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 438,1841; gefunden (ESI): 367,2389.

Beispiel 71: 1-[1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



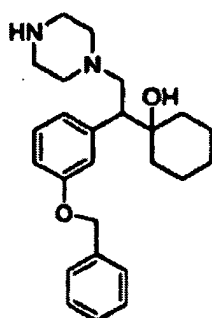
[0177] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol (siehe Beispiel 70) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 452,1997; gefunden (ESI): 381,2526.

Beispiel 92: 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0178] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol (siehe Beispiel 46) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{18}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2,00 \cdot HCl$: 430,1402; gefunden (ESI): 359,1965.

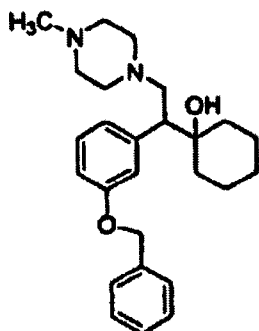
Beispiel 104: 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0179] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[3-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (3-Benzyloxyphenyl)(4-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-nn) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 509 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{30}H_{40}N_2O_5$: 508,2937; gefunden (ESI): 509,2997.

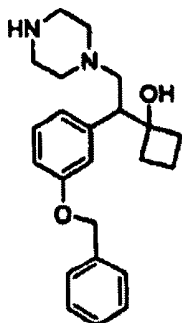
[0180] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[3-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 466,2154; gefunden (ESI): 395,2676.

Beispiel 108: 1-[1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0181] In analoger Weise zu Beispiel 24, wurde 1-[1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 104) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 480,2310; gefunden (ESI): 409,2838.

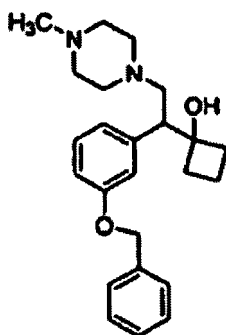
Beispiel 111: 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0182] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[3-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (3-Benzyloxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-qq) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 481 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{28}H_{36}N_2O_5$: 480,2624; gefunden (ESI): 481,272.

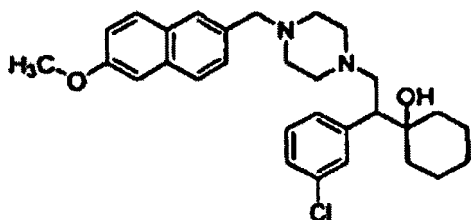
[0183] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[3-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 438,1841; gefunden (ESI): 367,2357.

Beispiel 115: 1-1-[1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



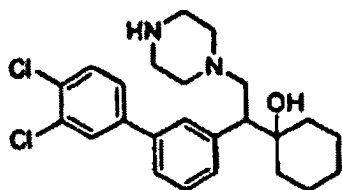
[0184] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-1-[1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol (siehe Beispiel 111) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 452,1997; gefunden (ESI): 381,2524.

Referenzbeispiel 117: 1-(1-(3-Chlorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-2-naphthyl)methyl]piperazin-1-yl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0185] Eine Lösung von 1-[1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 1) (200 mg, 0,62 mmol) und 6-Methoxy-2-napthaldehyd (173 mg, 0,93 mmol) in Dichlorethan (4 ml) wurde mit Natriumtriacetoxymethylborhydrid (195 mg, 0,92 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Schüttler platziert, wo es 16 h Stunden gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung (2×2 mL) gewaschen und die organische Schicht wurde 16 h bei 25°C aufbewahrt. Der resultierende Niederschlag wurde gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 194 mg (64%) 1-(1-(3-Chlorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-2-naphthyl)methyl]piperazin-1-yl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff gewonnen wurden. MS (ESI) m/z 493/495 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 564,2077; gefunden (ESI_FT): 493,2632.

Beispiel 135: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



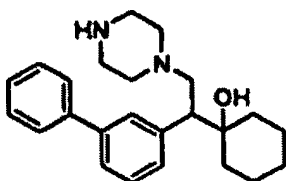
[0186] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (3-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-b) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$: 480,1624; gefunden (ESI⁺): 481,16857.

[0187] Schritt 2: Eine Lösung von tert-Butyl-4-[(3-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (2,12 g, 4,40 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) unter Stickstoff wurde tropfenweise mit einer Boran-Lösung (1,0 M in Tetrahydrofuran, 13,2 mL, 13,2 mmol) behandelt. Die resultierende Lösung wurde 2 h bei 70°C erhitzt; danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad gekühlt, tropfenweise mit Methanol (15 mL) behandelt und konzentriert. Das resultierende viskose, farblose Öl wurde wieder in Ethylacetat (25 mL) gelöst, mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und einer Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei man einen weißen Feststoff erhielt, der durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselsäure, Gradient von 10% Ethylacetat/Hexan bis 20% Ethylacetat/Hexan) gereinigt wurde und 2,02 g (98%) tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat als weißes Pulver ergab. MS (ESI) m/z 467/469 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$: 466,1831; gefunden (ESI): 467,1899; Analyse berechnet für $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$: C, 59,10; H, 7,55; N, 5,99; gefunden: C, 59,14; H, 7,72; N, 5,77.

[0188] Schritt 3: Ein Gemisch aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (0,72 g, 1,55 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (37 mg, 0,032 mmol, 10 Mol-%) in 1,2-Dimethoxyethan (30 mL) wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Diesem Gemisch wurden nacheinander 3,4-Dichlorphenylboronsäure (0,44 g, 2,32 mmol) und eine wässrige 2-M-Natriumcarbonat-Lösung (0,8 mL, 1,6 mmol, 5 Äquivalent) zugesetzt; das Gemisch wurde bei Rückfluss erhitzt, bis alles Ausgangsmaterial verbraucht war und schwarzes Palladium ausfiel (3 h). Nach der Abkühlung wurde Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei ein roher Feststoff erhalten wurde, der durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselsäure, Gradient von 0% Ethylacetat/Hexan bis 30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt wurde und 0,55 g (67%) tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat als weißen Schaum ergab, der als solcher im nächsten Schritt verwendet wurde.

[0189] Schritt 4: tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (0,39 g 0,73 mmol) wurde in Diethylether (15 mL) gelöst und dann wurde eine etherische 2-N-Salzsäure-Lösung (10 mL) zugesetzt. Anschließend wurde Methanol (ungefähr 1 mL) beigemischt, bis der resultierende Niederschlag gelöst war; die homogene Lösung wurde 18 h lang gerührt. Das ausgefällte Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet, wobei 0,28 g (81%) 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff gewonnen wurden. MS (ESI) m/z 433/435/437 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{30}N_2OCl_2 \cdot 2,00HCl$: 433,1813; gefunden (ESI): 433,1813:

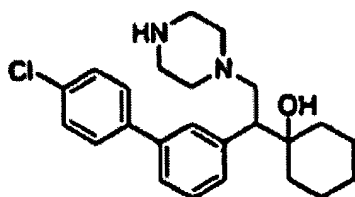
Beispiel 136: 1-[1-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0190] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und Phenylboronsäure hergestellt.

[0191] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-Piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (365); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₂N₂O·2,00HCl: 436,2048; gefunden (ESI): 365,2575.

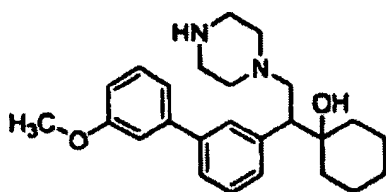
Beispiel 137: 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0192] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(4'-chlorbiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 4-Chlorphenylboronsäure hergestellt.

[0193] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(4'-chlor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 399/401 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₁ClN₂O·2,00HCl: 470,1658; gefunden (ESI): 399,2203.

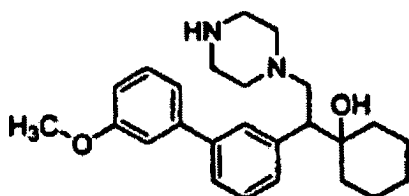
Beispiel 138: 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0194] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 3-Methoxyphenylboronsäure hergestellt.

[0195] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-methoxy-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 395 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₄N₂O₂·2,00HCl: 466,2154; gefunden (ESI): 395,269.

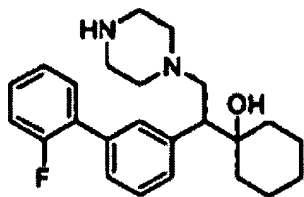
Beispiel 139: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0196] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-chlorbiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 3-Chlorphenylboronsäure hergestellt.

[0197] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-chlor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexylethyl)]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 399/401 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₁ClN₂O·2,00HCl: 470,1658; gefunden (ESI): 399,2183.

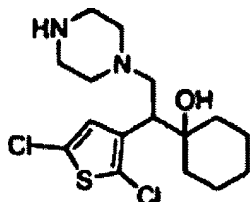
Beispiel 140: 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-maleat



[0198] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(2'-fluorbiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 2-Fluorphenylboronsäure hergestellt.

[0199] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(2'-fluor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. Die Verbindung wurde mit 10% wässrigem Kaliumcarbonat neutralisiert und der Rückstand wurde in Methanol gelöst. Dann wurde ein Äquivalent Maleinsäure zugesetzt und die Lösung konzentriert. Das Produkt wurde mit Diethylether trituriert, wobei 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-maleat als farbloser Feststoff erhalten wurde. MS (ESI) m/z 383 ($[M+H]^+$); Analyse berechnet für $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,50H_2O$: C, 66,25; H, 7,15; N, 5,52; gefunden: C, 66,03; H, 7,38; N, 5,31.

Referenzbeispiel 141: 1-[1-(2,5-Dichlorthien-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0200] Schritt 1: Eine Lösung von 3-Thiophenessigsäure (1,42 g, 10,0 mmol) in Essigsäure (10 mL) wurde mit N-Chlorsuccinimid (3,1 g, 23 mmol, 2,3 Äquivalent) behandelt; die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und 1 h gerührt und der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt. Der Feststoff wurde 10 Stunden in einem Vakuumofen bei Raumtemperatur getrocknet, wobei sich 1,51 g (72%) (2,5-Dichlorthien-3-yl)essigsäure als brauner Feststoff ergaben, der als solcher im nächsten Schritt verwendet wurde. MS (ESI) m/z 209/211/213 ($[M-H]^-$).

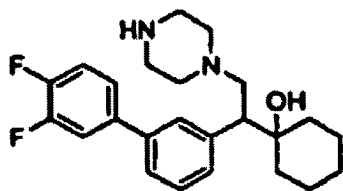
[0201] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(2,5-dichlorthien-3-yl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus 2,5-Dichlorthiophen-3-essigsäure und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. Das Produkt wurde aus Ethylacetat:Hexan auskristallisiert, wobei ein farbloser Feststoff gewonnen wurde.

[0202] Schritt 3: Eine Lösung von Diisopropylamin (0,80 mL, 5,6 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) unter Stickstoff wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexanen, 3,5 mL, 5,6 mmol) behandelt. Diesem Reaktionsgemisch wurde tropfenweise eine Lösung von tert-Butyl-4-[(2,5-dichlorthien-3-yl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (1,7 g, 4,5 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) zugesetzt. Nach dem Beimischen wurde die Lösung 0,5 Std. bei -78°C gerührt und danach wurde über eine Spritze Cyclohexanon (0,57 mL, 5,6 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde weitere 0,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gelöscht und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt; die organische Phase wurde abgetrennt und anschließend mit 2 N wässriger Salzsäure-Lösung (1×10 mL) gewaschen. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Die Chromatographie des Rückstands durch einen Biotage (FLASH 40 M, Kieselsäure, 30% Ethylacetat/Hexan) ergab 1,2 g (58%) 4-[(2,5-Dichlorthien-3-yl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat als weißen Schaum. MS (ESI) m/z 477/479/481 ($[M+H]^+$), HRMS: berechnet für $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4S$: 476,1303; gefunden (ESI): 477,1362.

[0203] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(2,5-dichlorthien-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(2,5-dichlorthien-3-yl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 463/465/467 ($[M+H]^+$), HRMS: berechnet für $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_3S$: 462,1511; gefunden (ESI): 463,1594.

[0204] Schritt 5: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(2,5-Dichlorthien-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(2,5-dichlorthien-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt und als farblores Pulver isoliert. MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (363/365/367); HRMS: berechnet für C₁₆H₂₄Cl₂N₂OS·2,00HCl: 434,0520; gefunden (ESI): 363,1035.

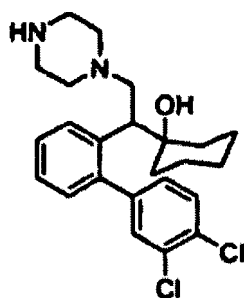
Beispiel 147: 1-[1-(3',4'-Difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0205] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-difluorbiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 3,4-Difluorphenylboronsäure hergestellt.

[0206] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-difluor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (401); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₀F₂N₂O·2,00HCl: 472,1860; gefunden (ESI): 401,2378.

Beispiel 148: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0207] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(2-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (2-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-uu) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 481/483 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₃H₃₃BrN₂O₄: 480,1624; gefunden (ESI): 481,1689.

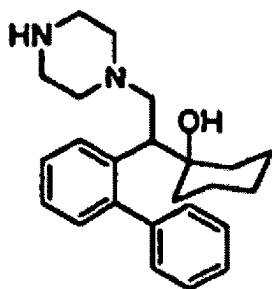
[0208] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(2-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexylethyl)piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(2-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 467/469 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₃H₃₅BrN₂O₃: 466,1831; gefunden (ESI): 467,1895.

[0209] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(2-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat und 3,4-Dichlorphenylboronsäure hergestellt.

[0210] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 433,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₀Cl₂N₂O·2,00HCl: 504,1269; gefunden (ESI): 433,1797.

²Monguzzi, R.; Libassi, G.; Pinza, M.; Pifferi, G.: Synthesis of new α-hydrazinoarylacetic acids and derivatives; Farmaco, Edizione Scientifica (1976), 31(8), 549–560

Beispiel 149: 1-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

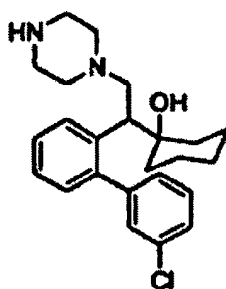


[0211] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(2-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat

(siehe Beispiel 148, Schritt 2) und Phenylboronsäure hergestellt.

[0212] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 365,4 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2,00HCl$: 436,2048; gefunden (ESI): 365,2601.

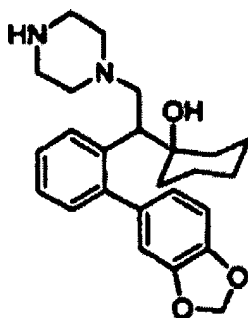
Beispiel 150: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0213] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[3'-chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(2-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 148, Schritt 2) und 3-Chlorphenylboronsäure hergestellt.

[0214] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[3'-chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 561/563/565 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 470,1658; gefunden (ESI): 399,2211.

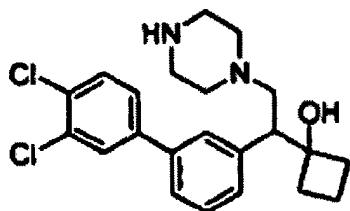
Beispiel 151: 1-[1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0215] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[1-(1,3-benzodioxol-5-ylphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(2-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 148, Schritt 2) und 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure hergestellt.

[0216] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[1-(1,3-benzodioxol-5-ylphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 409,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₂N₂O₃·2,00HCl: 480,1946; gefunden (ESI): 409,2483.

Beispiel 153: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



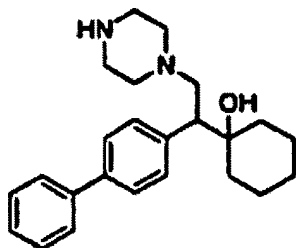
[0217] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4[(3-bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (3-Bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-j) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für C₂₁H₂₉BrN₂O₄: 452,1311; gefunden (ESI_FT): 453,13746.

[0218] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat und 3,4-Dichlorphenylboronsäure hergestellt.

[0219] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlorbiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutylethyl)]piperazin-1-carboxylat und 3,4-Dichlorphenylboronsäure hergestellt.

[0220] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 405,1499 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₂H₂₆Cl₂N₂O·2,00HCl: 476,0956; gefunden (ESI): 405,1499.

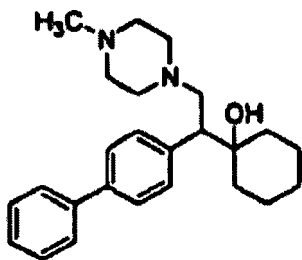
Beispiel 157: 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0221] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[1,1'-biphenyl-4-yl(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)(1,1'-biphenyl-4-yl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-zz) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 479 ([M+H]⁺); Analyse berechnet für C₂₉H₃₈N₂O₄: C, 72,77; H, 8,00; N, 5,85; gefunden: C, 72,69; H, 8,39; N, 5,80.

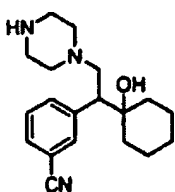
[0222] In analoger Weise zu Beispiel 13, Schritt 2, wurde 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[1,1'-biphenyl-4-yl(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 365 ([M+H]⁺) HRMS: berechnet für C₂₄H₃₂N₂O·HCl: 400,2281; gefunden (ESI_FT): 365,25908.

Beispiel 158: 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0223] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 157) hergestellt. MS (ESI) m/z 379 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$: 414,2438; gefunden (ESI_{FT}): 379,27468.

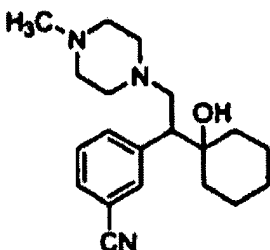
Beispiel 160: 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0224] Schritt 1: Ein Gemisch aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) (467 mg, 1,00 mmol), Zinkcyanid (141 mg, 1,20 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (46 mg, 0,0500 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (55 mg, 0,100 mmol) und Zinkstaub (16 mg, 0,25 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (5 mL) wurde bei 125°C unter Stickstoff erhitzt, bis alles Ausgangsmaterial verbraucht war (5 h). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden Wasser (10 mL) und eine wässrige 2-N-Ammoniumhydroxid-Lösung (5 mL) zugesetzt; das Gemisch wurde mit Ethylacetat (1 × 20 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei ein brauner Feststoff gewonnen wurde, der durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselsäure, Gradient von 5% Ethylacetat/Hexan bis 30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt wurde und 345 mg (84%) tert-Butyl-4-[2-(3-cyanophenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat als gelben Feststoff ergab. MS (ESI) m/z 414 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{35}N_3O_3$: 413,2678; gefunden (ESI): 414,2745.

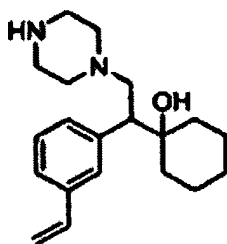
[0225] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3-cyanophenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 314 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}N_3O \cdot 2,00HCl$: 385,1688; gefunden (ESI): 314,2225.

Beispiel 161: 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0226] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 160) hergestellt. MS (ES) m/z 328,2 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2,00HCl$: 399,1844; gefunden (ESI): 328,2383.

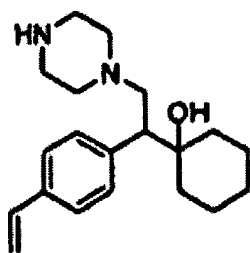
Beispiel 162: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0227] Schritt 1: Ein Gemisch aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) (141 mg, 0,300 mmol), Tributyl(vinyl)zinn (114 mg, 0,360 mmol, 1,2 Äquivalent) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (17 mg, 0,015 mmol, 5 Mol-%) in Toluol (3 ml) wurde bei Rückfluss unter Stickstoff erhitzt, bis alles Ausgangsmaterial verbraucht war und schwarzes Palladium ausfiel (1–2 h). Die Filtration durch Celite® und die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselsäure, Gradient von 0% Ethylacetat/Hexan bis 10% Ethylacetat/Hexan) ergaben 111 mg (90%) tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3-vinylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat als viskoses, farbloses Öl. MS (ES) m/z 415,4 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₈N₂O₃: 414,2882; gefunden (ESI): 415,2966.

[0228] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3-vinylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 315 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₀H₃₀N₂O·2,00HCl: 386,1892; gefunden (ESI): 315,242.

Beispiel 163: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



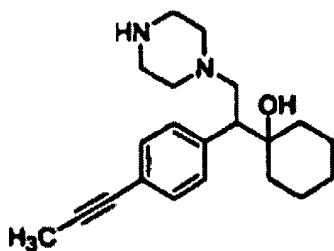
[0229] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(4-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (4-Bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-h) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 481/483 ([M+H]⁺); Analyse berechnet für C₂₃H₃₃BrN₂O₄: C, 57,38; H, 6,91; N, 5,82; gefunden: C, 57,06; H, 6,69; N, 5,73.

[0230] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(4-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 467/469 ([M+H]⁺).

[0231] In analoger Weise zu Beispiel 162, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-vinylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 415,4 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₈N₂O₃: 414,2882; gefunden (ESI): 415,2975.

[0232] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-vinylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 315,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₀H₃₀N₂O·2,00HCl: 386,1892; gefunden (ESI): 315,2424.

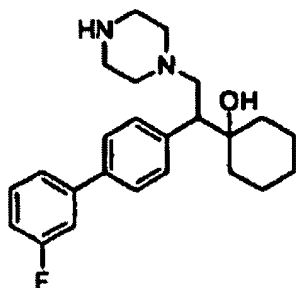
Beispiel 164: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0233] In analoger Weise zu Beispiel 162, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei (1-Propinyl)tributylzinn verwendet wurde. MS (ESI) m/z 427 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₆H₃₈N₂O₃: 426,2882; gefunden (ESI): 427,2945.

[0234] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 327 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₁H₃₀N₂O·2,00HCl: 398,1892; gefunden (ESI): 327,2425.

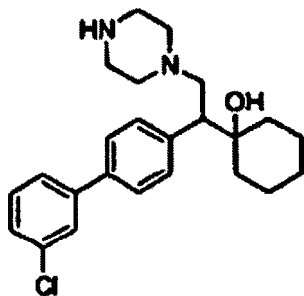
Beispiel 166: 1-[1-(3'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0235] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Fluorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 483 ([M+H]⁺).

[0236] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 383,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₁FN₂O·2,00HCl: 454,1954; gefunden (ESI): 383,2494.

Beispiel 167: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

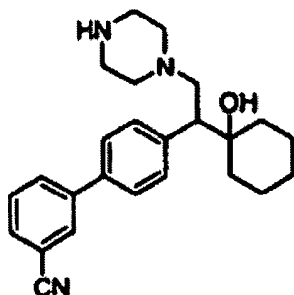


[0237] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Chlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 499,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₉H₃₉ClN₂O₃: 498,2649; gefunden (ESI):

499,2738.

[0238] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 399/401 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 470,1658; gefunden (ESI): 399,2211.

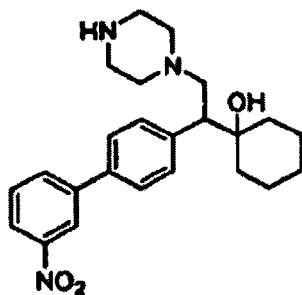
Beispiel 168: 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0239] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Cyanophenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 490 ($[M+H]^+$).

[0240] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 390,3 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{31}N_3O \cdot 2,00HCl$: 461,2001; gefunden (ESI): 390,2532.

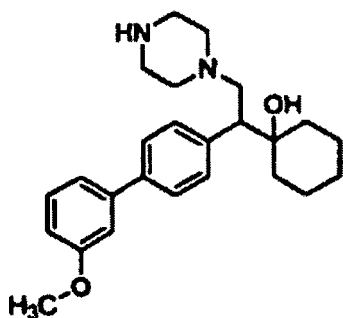
Beispiel 169: 1-[1-(3'-Nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0241] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Nitrophenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 510,3 ($[M+H]^+$).

[0242] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 410,3 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{31}N_3O_3 \cdot 2,00HCl$: 481,1899; gefunden (ESI): 410,2452.

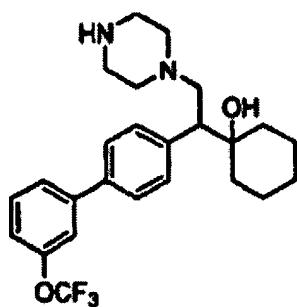
Beispiel 170: 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0243] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Methoxyphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 495,4 ([M+H]⁺).

[0244] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 395,4 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₄N₂O₂·2,00HCl: 466,2154; gefunden (ESI): 395,2697.

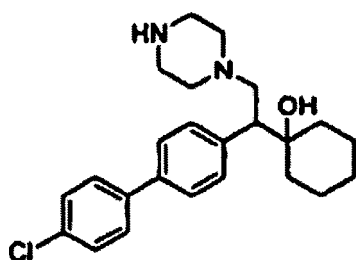
Beispiel 171: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0245] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 549,4 ([M+H]⁺).

[0246] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 449,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₁F₃N₂O₂·2,00HCl: 520,1871; gefunden (ESI): 449,2389.

Beispiel 172: 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

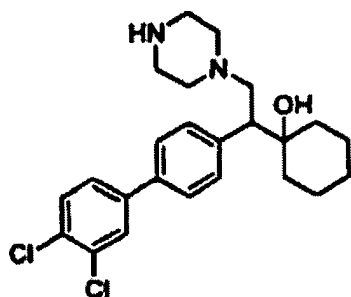


[0247] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(4'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 4-Chlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 499 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₉H₃₉ClN₂O₃: 498,2649; gefunden (ESI):

499,2718.

[0248] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(4'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 399 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₁ClN₂O·2,00HCl: 470,1658; gefunden (ESI): 399,2209.

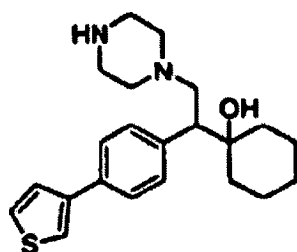
Beispiel 173: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0249] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3,4-Dichlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS m/z 533/535/537 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₉H₃₈Cl₂N₂O₃: 532,2259; gefunden (ESI): 533,2329.

[0250] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 433 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₃₀Cl₂N₂O·2,00HCl: 504,1269; gefunden (ESI): 433,1793.

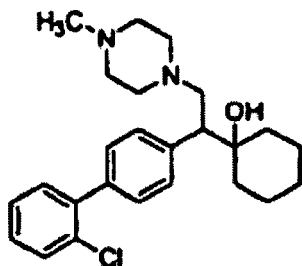
Beispiel 174: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0251] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Thiophenboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 471,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₇H₃₈N₂O₃S: 470,2603; gefunden (ESI): 471,2678.

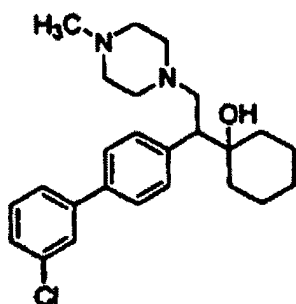
[0252] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS m/z 371 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₂H₃₀N₂OS·2,00HCl: 442,1612; gefunden (ESI): 371,2144.

Beispiel 175: 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



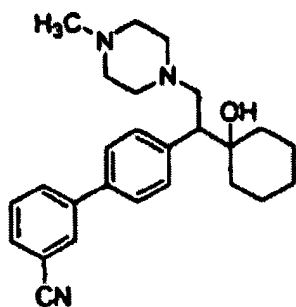
[0253] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 165) hergestellt. MS (ESI) m/z 413/415 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 484,1815; gefunden (ESI): 413,2365.

Beispiel 176: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



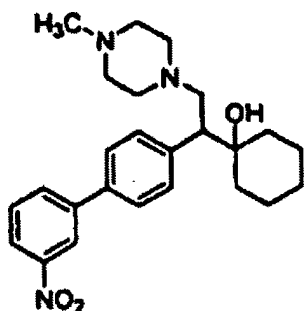
[0254] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 167) hergestellt. MS (ESI) m/z 413/415 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 484,1815; gefunden (ESI): 413,2347.

Beispiel 177: 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



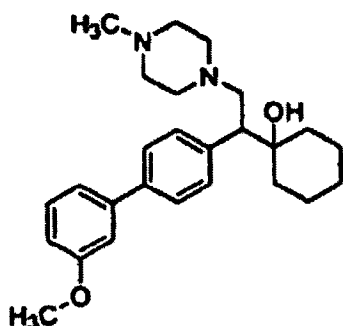
[0255] In analoger Weise zu Beispiel 24, wurde 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 168) hergestellt. MS (ESI) m/z 404 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}N_3O \cdot 2,00HCl$: 475,2157; gefunden (ESI): 404,2708.

Beispiel 178: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



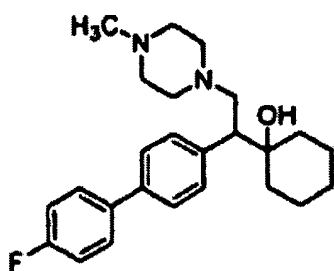
[0256] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 169) hergestellt. MS (ESI) m/z 424 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 2,00HCl$: 495,2055; gefunden (ESI): 424,2603.

Beispiel 179: 1-[1-(3-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0257] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 170) hergestellt. MS (ESI) m/z 409 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2,00HCl$: 480,2310; gefunden (ESI): 409,2844.

Beispiel 180: 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



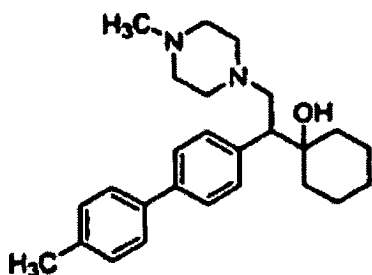
[0258] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(4-Bromphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol aus tert-Butyl-4-[(4-bromphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 163, Schritt 1) hergestellt. MS (ESI) m/z 367/369 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{18}H_{27}BrN_2O \cdot 2,00HCl$: 438,0840; gefunden (ESI): 367,1365.

[0259] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol aus 1-[1-(4-Bromphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 381/383 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{19}H_{29}BrN_2O$: 380,1463; gefunden (ESI): 381,1525.

[0260] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol hergestellt, wobei 4-Fluorphenylboronsäure verwendet wurde. Bildung des Salzes: Eine Lösung von 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol in Diethylether (2 mL) wurde mit

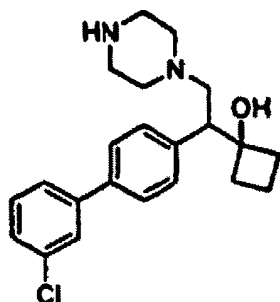
einer 4-N-Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (1 mL) behandelt und 16 h im Kühlschrank aufbewahrt. Die resultierenden Kristalle wurden gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei sich 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid ergab. MS (ESI) m/z 397 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}FN_2O \cdot 2,00HCl$: 468,2110; gefunden (ESI): 397,2639.

Beispiel 181: 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0261] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 180, Schritt 3) hergestellt, wobei 4-Tolylboronsäure verwendet wurde. Bildung des Salzes: Eine Lösung von 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol in Diethylether (2 mL) wurde mit einer 4-N-Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (1 mL) behandelt und 16 h im Kühlschrank aufbewahrt. Die resultierenden Kristalle wurden gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei sich 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid ergab. MS (ESI) m/z 393 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O \cdot 2,00HCl$: 464,2361; gefunden (ESI): 393,2913.

Beispiel 182: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



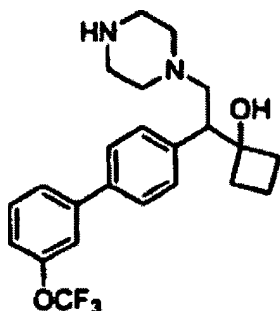
[0262] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(4-bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (4-Bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-ww) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 453/455 ($[M+H]^+$).

[0263] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutylethyl)piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(4-bromphenyl)(1-hydroxycyclobutyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 439/441 ($[M+H]^+$).

[0264] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutylethyl)piperazin-1-carboxylat hergestellt, wobei 3-Chlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 471,3 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}ClN_2O_3$: 470,2336; gefunden (ESI): 471,2405.

[0265] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutylethyl)piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 371,3 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{22}H_{27}ClN_2O \cdot 2,00HCl$: 442,1345; gefunden (ESI): 371,1897.

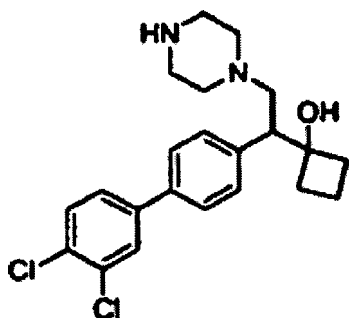
Beispiel 183: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0266] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-{2-(1-hydroxycyclobutyl)-2-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl}piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 182, Schritt 2) hergestellt, wobei 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 521,4 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₈H₃₅F₃N₂O₄: 520,2549; gefunden (ESI): 521,2639.

[0267] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclobutyl)-2-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 421,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₃H₂₇F₃N₂O₂·2,00HCl: 492,1558; gefunden (ESI): 421,2097.

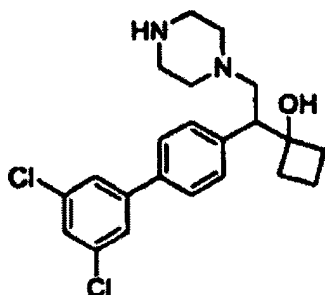
Beispiel 184: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



[0268] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 182, Schritt 2) hergestellt, wobei 3,4-Dichlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 505,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₇H₃₄Cl₂N₂O₃: 504,1946; gefunden (ESI): 505,2036.

[0269] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 405,3 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₂H₂₆Cl₂N₂O·2,00HCl: 476,0956; gefunden (ESI): 405,1486.

Beispiel 185: 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid

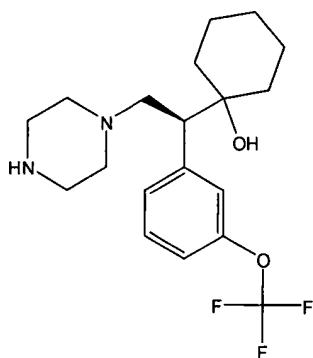


[0270] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',5'-dichlor-1,1'-biphe-

nyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 182, Schritt 2) hergestellt, wobei 3,5-Dichlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ES) m/z 505,2 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$: 504,1946; gefunden (ESI): 505,2007.

[0271] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',5'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclobutyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 405,2 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2,00HCl$: 476,0956; gefunden (ESI): 405,151.

Beispiel 243: 1-[(1S)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0272] Racemisches tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 23, Schritt 1) wurde mit einer Konzentration von ungefähr 50 mg/mL in Methanol gelöst. Die resultierende Lösung wurde mit einem Injektionsvolumen von 750 auf das Gerät der überkritischen Flüssigkeitschromatographie injiziert. Die an der Basislinie getrennten Enantiomere wurden unter den unten beschriebenen Bedingungen gesammelt. Die Enantiomerenreinheit jedes Enantiomers wurde unter den gleichen Bedingungen der überkritischen Flüssigkeitschromatographie (SFC) mit einem Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm $\times$ 4,6 mm Innendurchmesser der Säule bei 2,0 mL/min Flussrate bestimmt, wobei die analytische überkritische Flüssigkeitschromatographie (Berger Instruments, Inc., Newark, DE, USA) zum Einsatz kam.

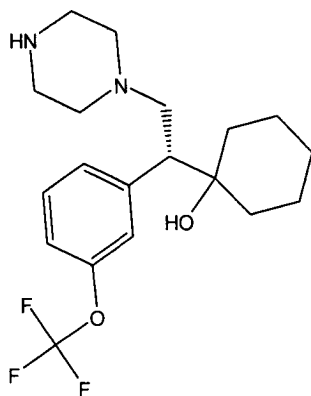
SFC-Gerät:	Berger MultiGram PrepSFC (Berger Instruments, Inc., Newark, DE 19702)
Säule:	Chiralpak AD-H; 5 μ m; 250 mm Länge $\times$ 20 mm Innendurchmesser (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)
Säulentemperatur:	35°C
SFC-Modifikator:	10% EtOH
Flussrate:	50 mL/min
Auslassdruck:	100 bar
Detektor:	UV bei 220 nm

[0273] tert-Butyl-4-[(2R)-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat wurde bei Peak 1 isoliert. MS (ES) m/z 487,2; HRMS: berechnet für $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$: 487,2442 + H; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 487,2428; $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ (c = 0,00116 G/ML, EtOH);

[0274] tert-Butyl-4-[(2S)-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat wurde bei Peak 2 isoliert. MS (ESI) m/z 487; HRMS: berechnet für $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$: 487,2442; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ (c = 0,0112 G/ML, MeOH).

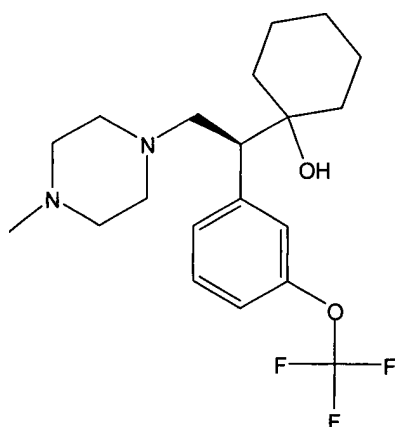
[0275] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[(1S)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(2R)-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 373,2; HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$: 373,21029; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 373,2094; $[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ (c = 0,0099 G/ML, MeOH).

Beispiel 244: 1-((1R)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



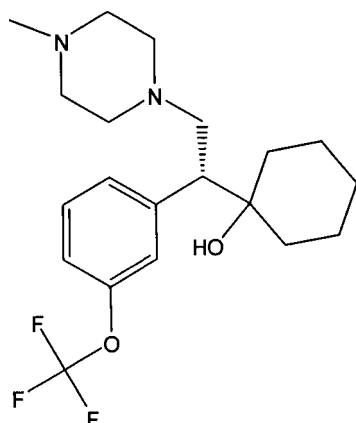
[0276] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1R)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-((2S)-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl)piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 243) hergestellt. MS (ES) m/z 373,1; HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$: 373,21029; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 373,2102.

Beispiel 245: 1-((1S)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0277] In analoger Weise zu Beispiel 24, wurde 1-((1S)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1S)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 243) hergestellt. MS (ES) m/z 387,2; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$: 387,22594; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2249.

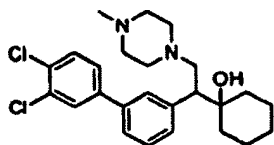
Beispiel 246: 1-((1R)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0278] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-((1R)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid

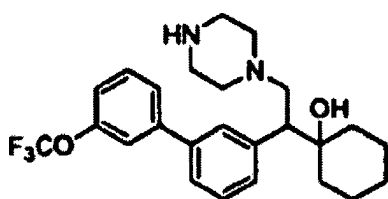
nyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 244) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$: 387,22594; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2269.

Beispiel 247: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0279] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 135) hergestellt. MS (ESI) m/z 447; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O + H$: 447,19699; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 447,1979.

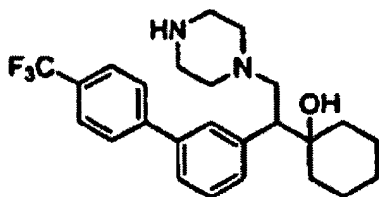
Beispiel 248: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0280] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure hergestellt.

[0281] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 449; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 + H$: 449,24159; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 449,2434.

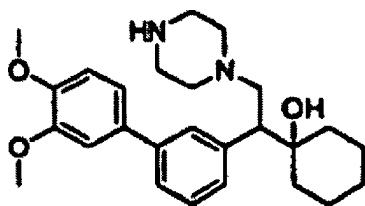
Beispiel 249: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0282] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure hergestellt.

[0283] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 433; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{31}F_3N_2O + H$: 433,24667; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 433,2474.

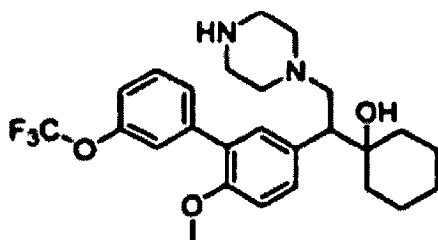
Beispiel 250: 1-[1-(3',4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0284] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dimethoxybiphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 135, Schritt 2) und 3',4'-Dimethoxyphenylboronsäure hergestellt.

[0285] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dimethoxy-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 425; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H$: 425,28042; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 425,2801.

Beispiel 251: 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



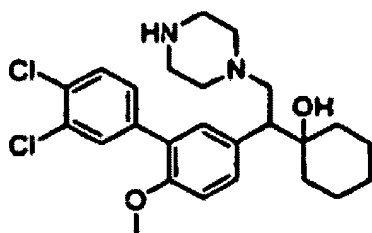
[0286] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-brom-4-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (3-Brom-4-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-I) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

[0287] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(3-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-brom-4-methoxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0288] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-2-(6-methoxy-3'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat und 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure hergestellt.

[0289] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-2-(6-methoxy-3'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)-ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 479; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$: 479,25215; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 479,2529.

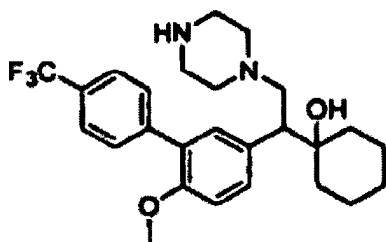
Beispiel 252: 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0290] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 251, Schritt 2) und 3,4-Dichlorphenylboronsäure hergestellt. MS m/z 563; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_4$: 562,2365; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 563,2471.

[0291] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3',4'-dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 463; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H$: 463,19191; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 463,1933.

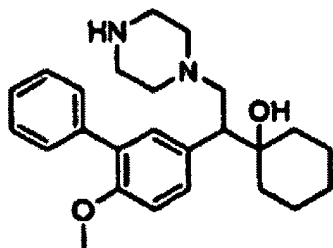
Beispiel 253: 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0292] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(4'-trifluormethyl-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 251, Schritt 2) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure hergestellt.

[0293] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(4'-trifluormethyl-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 463; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$: 463,25724; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 463,256.

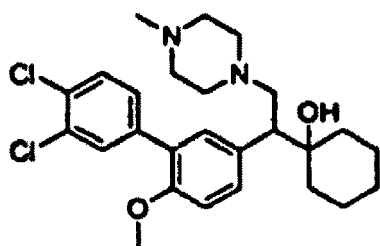
Beispiel 254: 1-[1-(6-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0294] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 251, Schritt 2) und Phenylboronsäure hergestellt.

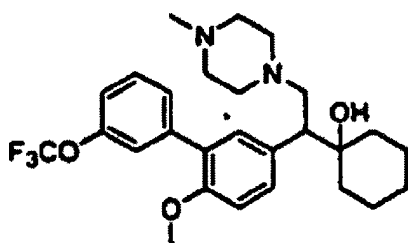
[0295] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(6-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 395,2; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$: 395,2695; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 395,2693.

Beispiel 255: 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



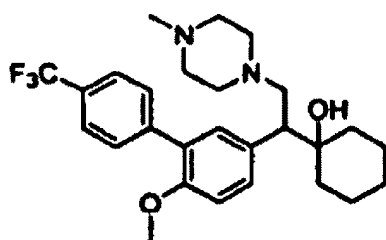
[0296] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 252) hergestellt. MS (ES) m/z 477,2; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H$: 477,20756; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2064.

Beispiel 256: 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



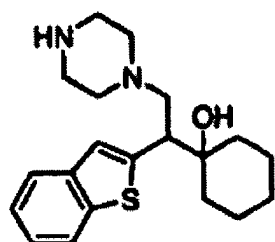
[0297] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Trifluormethoxy-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 251) hergestellt. MS m/z 493; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H$: 493,26780; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 493,2692.

Beispiel 257: 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0298] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 253) hergestellt. MS m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$: 477,27289; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2728.

Referenzbeispiel 261: 1-[1-(1-Benzothien-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0299] Schritt 1: Eine Lösung von Benzo[b]thiophen-2-carbaldehyd (1,0 g, 6,17 mmol) und Tetrabromkohlenstoff (3,1 g, 9,25 mmol) in Methylenchlorid (50 ml) wurde auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von Triphenylphosphin (4,86 g, 18,3 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Nach ½ Stunde wurde die Lösung auf einen Propf aus Kieselgel gegeben und mit 20% Ethylacetat:Hexan eluiert. Das Konzentrieren des Eluenten führte zur Isolierung von 1,3 g (67%) 2-(2,2-Dibrom-vinyl)-benzo[b]thiophen als gelbes Öl, das als solches im nächsten Schritt verwendet wurde.

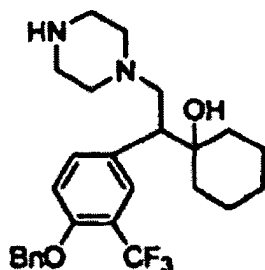
[0300] Schritt 2: Ein 50-mL-Rundkolben wurde mit 2-(2,2-Dibrom-vinyl)-benzo[b]thiophen (1,0 g, 3,17 mmol), tert-Butyl-1-piperazincarboxylat (0,09 g, 4,76 mmol) und Kaliumhydroxid (0,71 g, 12,5 mmol) befüllt. Nach Zusatz einer Lösung von Tetrahydrofuran/Wasser (4:1) wurde die Lösung 18 Stunden auf 70°C erközt. Danach wurde die Lösung konzentriert und der Rückstand mit einer wässrigen 2-N-Salzsäure-Lösung verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Ethylacetat wurde getrocknet und konzentriert; der Rückstand wurde durch einen Biotage (FLASH 40 M, Kieselsäure, 60% Ethylacetat/Hexan) chromatographiert, wobei 0,75 g (65%) tert-Butyl-4-[2-(1-benzothien-2-yl)-1-hydroxyethyl]piperazin-1-carboxylat als schmutzig-weißer Feststoff erhalten wurden. MS (ES) m/z 305,1; HRMS: berechnet für C₁₉H₂₆N₂O₃S: 362,1664; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 361,1569.

[0301] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 141, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[(1-benzothien-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(1-benzothien-2-yl)-1-hydroxyethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt und im nächsten Schritt als solches verwendet.

[0302] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[(1-benzothien-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexylethyl)piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-benzothien-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0303] Schritt 5: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(1-Benzothien-2-yl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-benzothien-2-yl)-2-(1-hydroxycyclohexylethyl)piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 345,2; HRMS: berechnet für C₂₀H₂₈N₂O₃S + H: 345,20006; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 345,199.

Referenzbeispiel 263: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0304] Schritt 1: Eine Lösung von 2-Trifluormethylphenol (5,0 g, 30,86 mmol) und Hexamethylentetramin (8,64 g, 61,72 mmol) in Trifluoressigsäure (50 mL) wurde 18 h bei 65°C erhitzt. Danach wurde die Lösung konzentriert und mit einer wässrigen 2-N-Salzsäure-Lösung verdünnt. Die saure Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und der kombinierte organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch einen Biotage (FLASH 40 M, Kieselsäure, 20% Ethylacetat/Hexan) chromatographiert, wobei sich 2,1 g (36%) 4-Hydroxy-3-(trifluormethyl)benzaldehyd ergaben. MS (ES) m/z 188,9; HRMS: berechnet für C₈H₅F₃O₂: 190,0242; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 191,0324.

[0305] Schritt 2: Eine Lösung von 4-Hydroxy-3-(trifluormethyl)benzaldehyd (1,5 g, 8,0 mmol), Benzylbromid (1,51 g, 8,8 mmol) und Kaliumcarbonat (1,66 g, 12,0 mmol) in Dimethylformamid (20 mL) wurde in Wasser (100 mL) gerührt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte wurden kombiniert, zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Konzentrieren im Vakuum ergab 1,7 g 4-Benzyloxy-3-trifluormethylbenzaldehyd, der als solcher im nächsten Schritt verwendet wurde.

[0306] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 1, wurde 1-Benzyloxy-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-trifluormethyl-benzol aus 4-Benzyloxy-3-trifluormethyl-benzaldehyd hergestellt.

[0307] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-trifluorme-

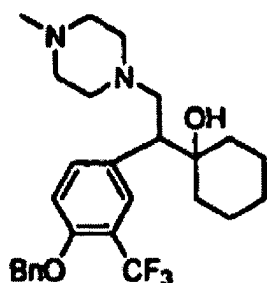
thylphenyl]acetyl}piperazin-1-carboxylat aus 1-Benzyl-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-trifluormethyl-benzol hergestellt.

[0308] Schritt 5: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 577; HRMS: berechnet für $C_{31}H_{39}F_3N_2O_5$: 576,2811; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 577,2901.

[0309] Schritt 6: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 563,1; HRMS: berechnet für $C_{31}H_{41}F_3N_2O_4$: 562,3018; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 563,3096.

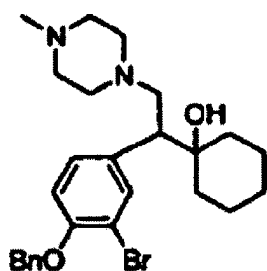
[0310] Schritt 7: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 463,0; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$: 463,25724; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 463,2554.

Beispiel 264: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0311] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 477,1; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$: 477,27289; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2711.

Beispiel 265: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0312] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 263, Schritt 2, wurde 4-Benzyl-3-brombenzaldehyd aus 3-Brom-4-hydroxy-benzaldehyd hergestellt.

[0313] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 1, wurde 1-Benzyl-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-brom-benzol aus 4-Benzyl-3-brombenzaldehyd hergestellt.

[0314] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus 1-Benzyl-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-brom-benzol hergestellt. MS (ES) m/z 432,9; HRMS: berechnet für $C_{24}H_{29}BrN_2O_4$: 488,1311; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 489,1394.

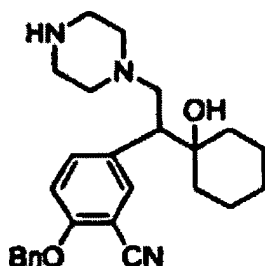
[0315] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 587,0; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{39}BrN_2O_5$: 586,2042; ge-

funden (ESI, $[M+H]^+$): 587,2139.

[0316] Schritt 5: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0317] Schritt 6: In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 487,0; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}BrN_2O_2 + H$: 487,19601; gefunden (ESI, $[M+H]^+$), 487,1978.

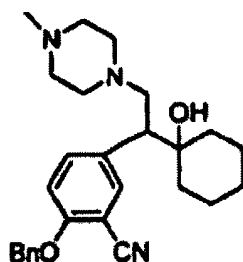
Beispiel 266: 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]benzonitril-dihydrochlorid



[0318] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 160, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-cyanophenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-bromphenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 265, Schritt 5) hergestellt.

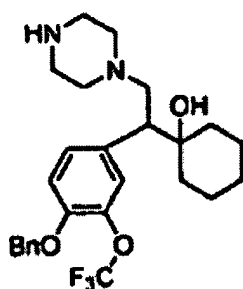
[0319] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]benzonitril-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-cyanophenyl](1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 420,1; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}N_3O_2 + H$: 420,26510; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 420,263.

Beispiel 267: 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzonitril-dihydrochlorid



[0320] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzonitril-dihydrochlorid aus 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]benzonitril-dihydrochlorid (siehe Beispiel 267) hergestellt. MS m/z 434; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}N_3O_2 + H$: 434,28075; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 434,2821.

Beispiel 268: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0321] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 263, Schritt 1, wurde 4-Hydroxy-3-(trifluormethoxy)benzaldehyd aus 2-Trifluormethoxyphenol hergestellt. MS (ES) m/z 204,9; HRMS: berechnet für $C_8H_5F_3O_3$: 206,0191; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 207,0279.

[0322] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 263, Schritt 2, wurde 4-Benzyloxy-3-trifluormethoxy-benzaldehyd aus 4-Hydroxy-3-(trifluormethoxy)benzaldehyd hergestellt.

[0323] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 1, wurde 1-Benzyloxy-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-(trifluormethoxy)-benzol aus 4-Benzyloxy-3-trifluormethoxy-benzaldehyd hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{16}H_{11}Br_2F_3O_2$: 449,9078; gefunden (EI, M^+): 449,9079.

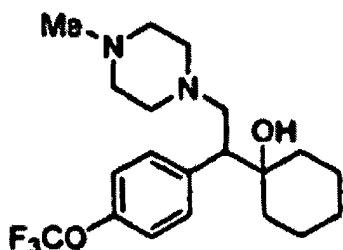
[0324] Schritt 4: In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-trifluormethoxyphenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus 1-Benzyloxy-4-(2,2-dibrom-vinyl)-2-(trifluormethoxy)-benzol hergestellt.

[0325] Schritt 5: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-trifluormethoxyphenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0326] Schritt 6: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0327] Schritt 7: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 479,0; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$: 479,25215; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 479,2506.

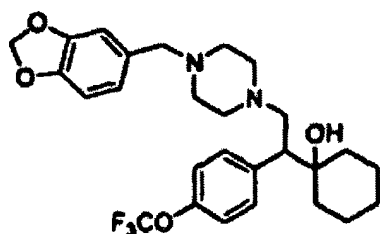
Beispiel 283: 1-{2-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0328] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-Methyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 401 ($[M+H]^+$).

[0329] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-Methyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 387 ($[M+H]^+$).

Beispiel 285: 1-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

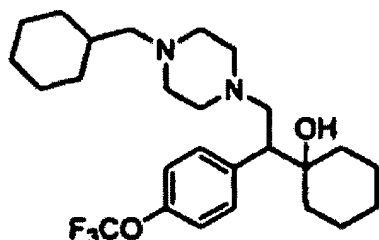


[0330] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Methylpiperazin hergestellt.

xy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Piperonylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 521 ($[M+H]^+$).

[0331] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 507 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 55,53; H, 6,13; N, 4,80; gefunden: C, 55,29; H, 6,14; N, 4,74.

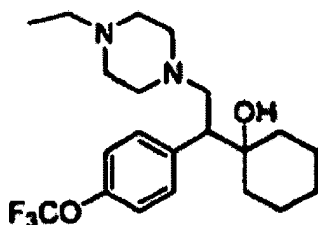
Beispiel 286: 1-(2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0332] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Cyclohexylmethylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 483 ($[M+H]^+$).

[0333] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-[4-(Cyclohexylmethyl)[piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 469 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{26}H_{39}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 57,67; H, 7,63; N, 5,17; gefunden: C, 57,23; H, 7,64; N, 4,86.

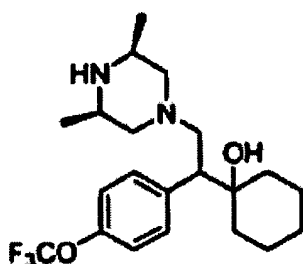
Beispiel 287: 1-(2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0334] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Ethylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

[0335] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 401 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 52,78; H, 7,06; N, 5,86; gefunden: C, 52,48; H, 6,93; N, 5,81.

Beispiel 288: 1-{2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

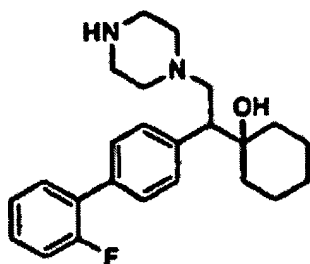


[0336] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluorme-

thoxy)phenyl]-2-oxoethyl)cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und cis-2,6-Dimethylpiperidin hergestellt. MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

[0337] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 401 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,33H_2O$: C, 52,62; H, 7,08; N, 5,84; gefunden: C, 52,69; H, 6,97; N, 5,61.

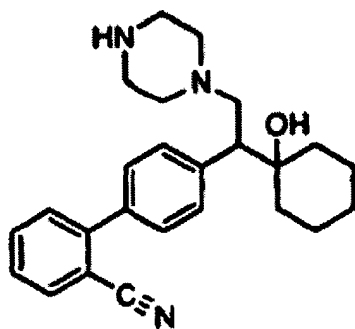
Beispiel 289: 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0338] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(2'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 2-Fluorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 483 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{29}H_{39}FN_2O_3 + H$: 483,3023; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 483,3006.

[0339] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(2'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 383 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{24}H_{31}FN_2O + H$: 383,2499; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 383,2499.

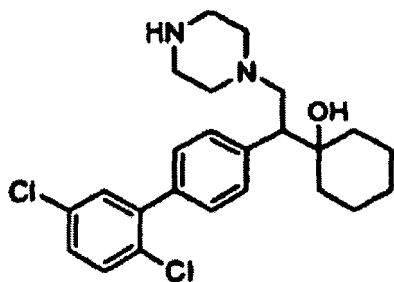
Beispiel 290: 4'-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-1,1'-biphenyl-2-carbonitril-dihydrochlorid



[0340] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(2'-cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 2-Cyanophenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 490 ($[M+H]^+$).

[0341] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 4'-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-1,1'-biphenyl-2-carbonitril-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(2'-cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexylethyl)]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 390 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{31}N_3O + H$: 390,2545; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 390,2532.

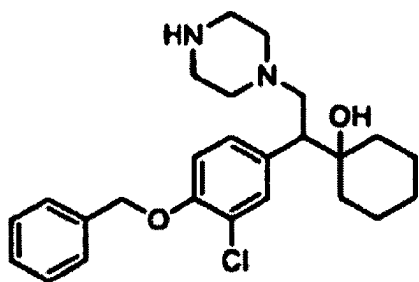
Beispiel 291: 1-[1-(2',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0342] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-(2',5'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 163, Schritt 2) hergestellt, wobei 2,5-Dichlorphenylboronsäure verwendet wurde. MS (ESI) m/z 533 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₉H₃₈Cl₂N₂O₃ + H: 533,2338; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 533,2332.

[0343] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(2',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(2',5'-dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für C₂₄H₃₀Cl₂N₂O + H: 433,1813; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 433,1806.

Beispiel 292: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

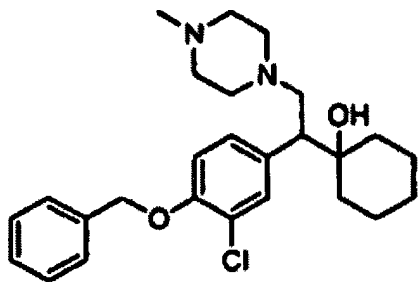


[0344] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-eee) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 543 ([M+H]⁺).

[0345] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(4-benzyloxy-3-chlorphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 529/531 ([M+H]⁺).

[0346] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(4-benzyloxy-3-chlorphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 429 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₅H₃₃ClN₂O₂ + H: 429,2309; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 429,2318.

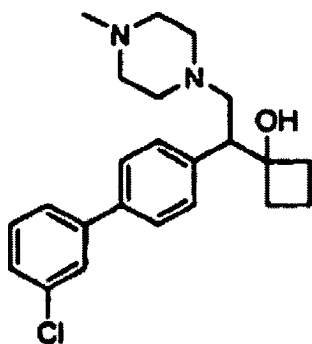
Beispiel 293: [1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0347] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

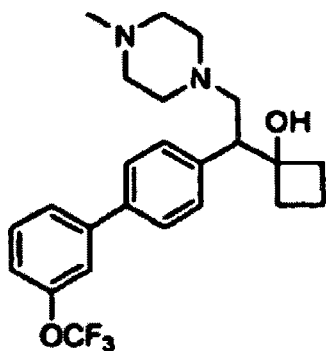
zin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (Beispiel 292) hergestellt. MS (ESI) m/z 443 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + H: 443,2465; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 443,2459.

Beispiel 294: 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



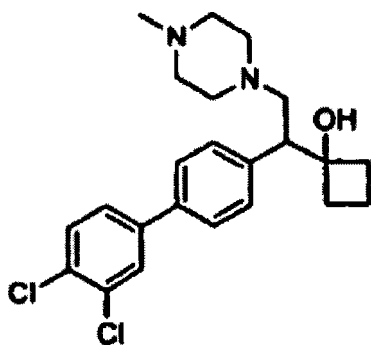
[0348] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol (Beispiel 182) hergestellt. MS (ESI) m/z 385 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₃H₂₉ClN₂O + H: 385,20467; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 385,2054.

Beispiel 295: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3'-(fluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



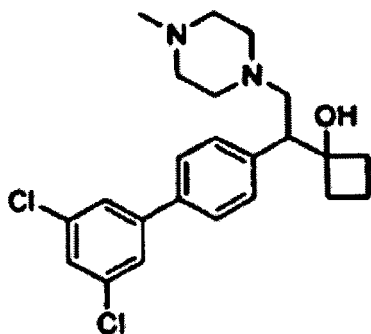
[0349] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol (Beispiel 183) hergestellt. MS (ESI) m/z 435 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₄H₂₉F₃N₂O₂ + H: 435,2259; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 435,2256.

Beispiel 296: 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



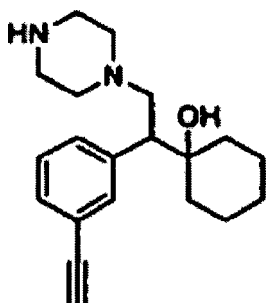
[0350] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol (Beispiel 184) hergestellt. MS (ESI) m/z 419 ([M+H]⁺); HRMS: berechnet für C₂₃H₂₈Cl₂N₂O + H: 419,1657; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 419,1667.

Beispiel 297: 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid



[0351] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol (Beispiel 185) hergestellt. MS (ESI) m/z 419 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$: 419,1657; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 419,1660.

Beispiel 298: 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

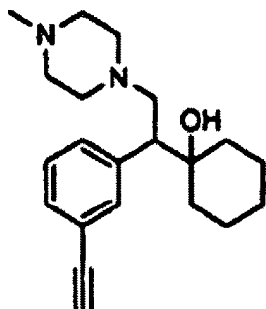


[0352] In analoger Weise zu Beispiel 162, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-(2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-{3-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}ethyl)piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 135, Schritt 2) hergestellt, wobei (Trimethylsilyl)ethynyltributylzinn verwendet wurde. MS (ESI) m/z 485 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{28}H_{44}N_2O_3Si + H$: 485,3200; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 485,3202.

[0353] Einer Lösung von tert-Butyl-4-(2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-{3-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}ethyl)piperazin-1-carboxylat (104 mg, 0,215 mmol) in Methanol (3 ml) wurde Kaliumcarbonat (300 mg, 2,17 mmol) zugesetzt; das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässrigem Ammoniumchlorid (5 ml) gelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und konzentriert, wobei ein rohes Öl erhalten wurde, das durch Kieselgel-Flashchromatographie (Gradient von 10% Ethylacetat/Hexan bis 30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt wurde, wobei sich 70 mg (80%) tert-Butyl-4-[2-(3-ethynylphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat als weißer Feststoff ergaben. MS (ESI) m/z 413 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{25}H_{36}N_2O_3 + H$: 413,2804; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 413,2809.

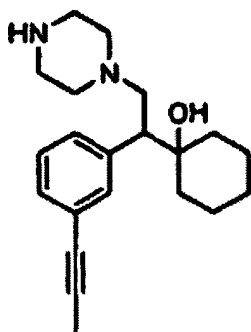
[0354] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(3-ethynylphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 313 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O + H$: 313,2280; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 313,2280.

Beispiel 299: 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0355] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (Beispiel 298) hergestellt. MS (ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{21}H_{30}N_2O + H$: 327,2436; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 327,2425.

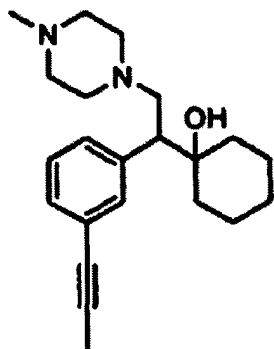
Beispiel 300: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0356] In analoger Weise zu Beispiel 162, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[2-(3-bromphenyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 135, Schritt 2) hergestellt, wobei (1-Propinyl)tributylzinn verwendet wurde. MS (ESI) m/z 427 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{26}H_{38}N_2O_3 + H$: 427,2961; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 427,2967.

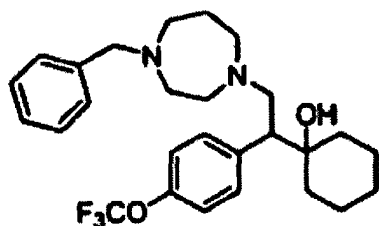
[0357] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$); HRMS: berechnet für $C_{21}H_{30}N_2O + H$: 327,2436; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 327,2421.

Beispiel 301: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0358] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol (Beispiel 300) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{22}H_{32}N_2O + H$: 341,2593; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 341,2585.

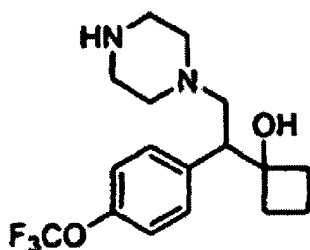
Beispiel 302: 1-{2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0359] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-g) und 1-Benzyl-homopiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 491 ($[M+H]^+$).

[0360] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$: C, 57,14; H, 6,93; N, 4,94; gefunden: C, 57,02; H, 7,44; N, 4,98.

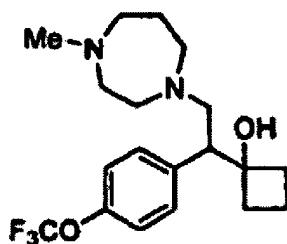
Beispiel 304: 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0361] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclobutyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat aus (1-Hydroxycyclobutyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-aaa) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 459 ($[M+H]^+$).

[0362] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1 tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclobutyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 345 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 47,90; H, 6,15; N, 6,57; gefunden: C, 47,81; H, 5,92; N, 6,43.

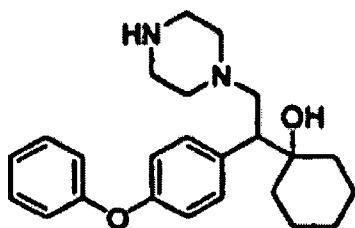
Beispiel 306: 1-{2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid



[0363] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxo-ethyl}cyclobutanol aus (1-Hydroxycyclobutyl)[4-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-aaa) und 1-Methylhomopiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 387 ($[M+H]^+$).

[0364] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol-dihydrochlorid aus 1-{2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}cyclobutanol hergestellt. MS (ESI) m/z 373 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,60H_2O$: C, 50,03; H, 6,67; N, 6,10; gefunden: C, 49,88; H, 6,58; N, 6,02.

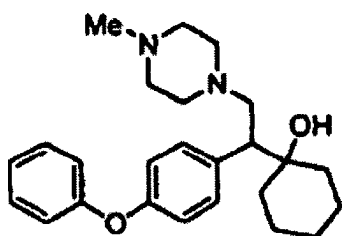
Beispiel 307: 1-[1-(4-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0365] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(Phenoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-bbb) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 495 ($[M+H]^+$).

[0366] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(4-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(phenoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 381 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$: C, 61,14; H, 7,89; N, 5,94; gefunden: C, 60,96; H, 7,89; N, 5,96.

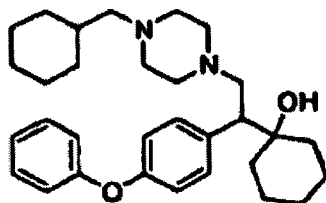
Beispiel 308: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0367] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-bbb) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 409 ($[M+H]^+$).

[0368] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,9H_2O$: C, 62,08; H, 7,88; N, 5,79; gefunden: C, 62,26; H, 8,11; N, 5,70.

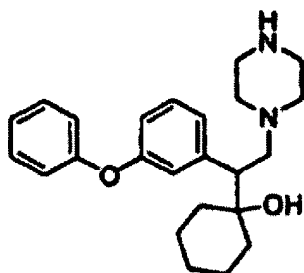
Beispiel 309: 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0369] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-bbb) und 1-(Cyclohexylmethyl)piperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 491 ($[M+H]^+$).

[0370] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$). Analyse berechnet für $C_{31}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$: C, 65,59; H, 8,52; N, 4,94; gefunden: C, 65,55; H, 8,79; N, 4,90.

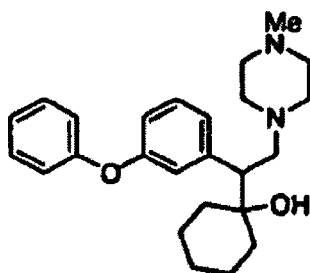
Beispiel 311: 1-[1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0371] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-(phenoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)[3-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-ccc) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 495 ([M+H]⁺).

[0372] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-(phenoxy)phenyl]acetyl]piperazin-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 381 ([M+H]⁺). Analyse berechnet für C₂₄H₃₂N₂O₂·2HCl·1,8H₂O: C, 59,33; H, 7,80; N, 5,77; gefunden: C, 59,09; H, 7,15; N, 5,48.

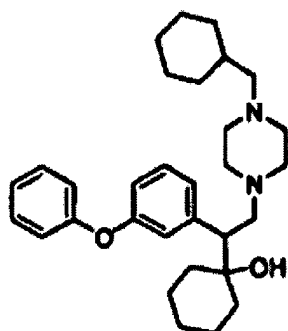
Beispiel 312: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0373] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[3-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-ccc) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 409 ([M+H]⁺).

[0374] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 395 ([M+H]⁺). Analyse berechnet für C₂₅H₃₄N₂O₂·2HCl·0,9H₂O: C, 62,08; H, 7,88; N, 5,79; gefunden: C, 62,26; H, 8,11; N, 5,70.

Beispiel 313: 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

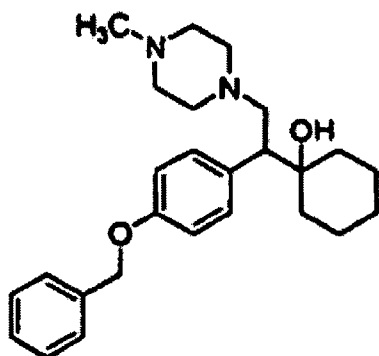


[0375] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[3-phenoxyphenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-ccc) und 1-(Cyclohexylmethyl)piperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 491 ([M+H]⁺).

[0376] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol hergestellt.

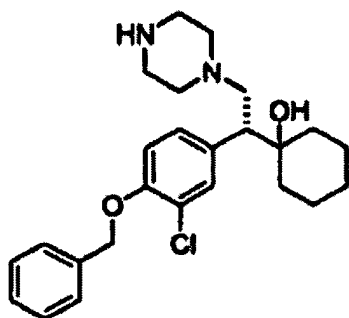
nyl)-2-oxoethyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$).

Beispiel 322: 1-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-[4-phenylmethoxy]phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0377] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-[4-phenylmethoxy]phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 27) hergestellt. MS (ESI) m/z 409; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$: 409,28550; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 409,2831.

Beispiel 323: 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0378] Racemisches tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 292, Schritt 1) wurde mit einer Konzentration von ungefähr 50 mg/mL in Methanol gelöst. Die resultierende Lösung wurde mit einem Injektionsvolumen von 750 auf das Gerät der überkritischen Flüssigkeitschromatographie injiziert. Die an der Basislinie getrennten Enantiomere wurden unter den unten beschriebenen Bedingungen gesammelt. Die Enantiomerenreinheit jedes Enantiomers wurde unter den gleichen Bedingungen der überkritischen Flüssigkeitschromatographie (SFC) mit einem Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm $\times$ 4,6 mm Innendurchmesser der Säule bei 2,0 mL/min Flussrate bestimmt, wobei die analytische überkritische Flüssigkeitschromatographie (Berger Instruments, Inc., Newark, DE, USA) zum Einsatz kam.

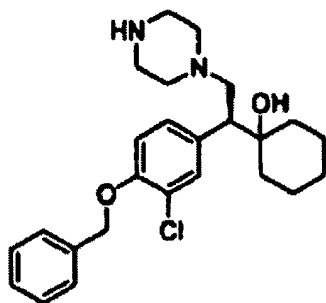
SFC-Gerät:	Berger MultiGram PrepSFC (Berger Instruments, Inc., Newark, DE 19702)
Säule:	Chiralcel OJ-H; 5 μ m; 250 mm Länge $\times$ 20 mm Innendurchmesser (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)
Säulentemperatur:	35°C
SFC-Modifikator:	40% MeOH
Flussrate:	60 mL/min
Auslassdruck:	100 bar
Detektor:	UV bei 220 nm

[0379] tert-Butyl-4-[(2S)-2-[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat wurde bei Peak 1 isoliert. MS (ES) m/z 543,1; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$: 543,26258; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 543,262.

[0380] tert-Butyl-4-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat wurde bei Peak 2 isoliert. MS (ESI) m/z 543; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$: 543,26258; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 543,263.

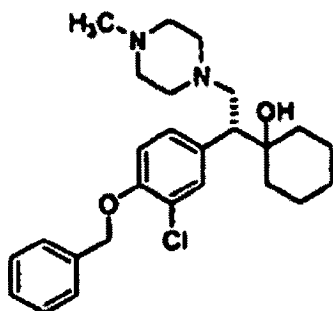
[0381] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(2S)-2-[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 429; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$: 429,23088; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 429,3206. CD = (-) bei 260–280 nm.

Beispiel 324: 1-((1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



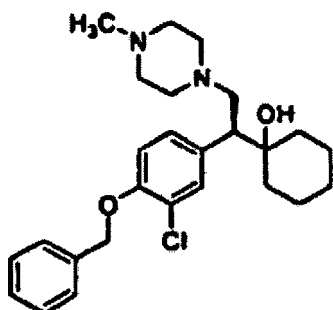
[0382] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 323) hergestellt. MS (ES) m/z 429,0; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$: 429,23088; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 429,2319. CD = (+) bei 260–280 nm.

Beispiel 325: 1-[(1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



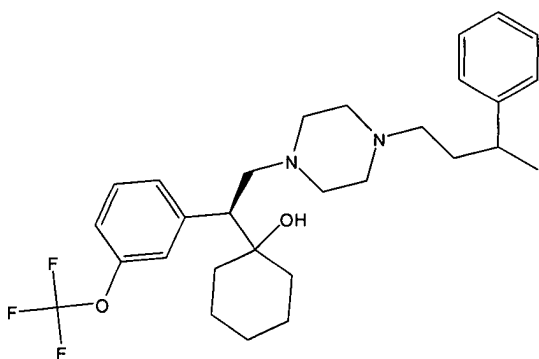
[0383] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 323) hergestellt. MS (ESI) m/z 443; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$: 443,24653; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 443,2474. CD = (-) bei 260–280 nm.

Beispiel 326: 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



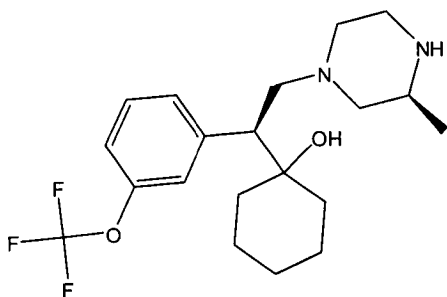
[0384] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 324) hergestellt. MS (ES) m/z 443,1; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$: 443,24653; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 443,2473. CD = (+) bei 260–280 nm.

Beispiel 347: 1-[(1S)-2-[4-(3-Phenylbutyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0385] In analoger Weise zu Beispiel 117 wurde 1-[(1S)-2-[4-(3-Phenylbutyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 3-Phenylbutyraldehyd und 1-[(1S)-2-Piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 243) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{29}H_{39}F_3N_2O_2$: 504,29636; gefunden (ESI, $[H+M]^+$): 505,3025. $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ ($c = 0,0091$ g/mL, MeOH); CD = + bei 268 nm.

Beispiel 348: 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0386] Schritt 1: Racemische (1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (siehe Referenzbeispiel 1-f) wurde mit einer Konzentration von ungefähr 67 mg/mL in Methanol gelöst. Die resultierende Lösung wurde mit einem Injektionsvolumen von 1 ml auf das Gerät der überkritischen Flüssigkeitschromatographie injiziert. Die an der Basislinie getrennten Enantiomere wurden unter den unten beschriebenen Bedingungen gesammelt. Die Enantiomerenreinheit jedes Enantiomers wurde unter den gleichen Bedingungen der überkritischen Flüssigkeitschromatographie (SFC) mit einem Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm $\times$ 4,6 mm Innendurchmesser der Säule bei 2,0 mL/min Flussrate bestimmt, wobei die analytische überkritische Flüssigkeitschromatographie (Berger Instruments, Inc., Newark, DE, USA) zum Einsatz kam.

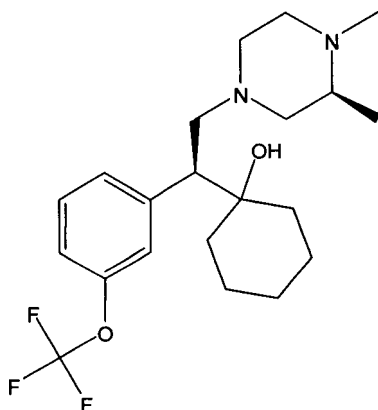
SFC-Gerät:	Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc., Newark, DE 19702)
Säule:	Chiralpak AD-H; 5 μ m; 250 mm Länge $\times$ 20 mm Innendurchmesser (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)
Säulentemperatur:	35°C
SFC-Modifikator:	10% MeOH
Flussrate:	50 mL/min
Auslassdruck:	100 bar
Detektor:	UV bei 220 nm

[0387] (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure wurde als Peak 1 isoliert; MS (ES) m/z 316,9; HRMS: berechnet für $C_{16}H_{17}F_3O_4 + H^+$: 319,11517; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 319,1145; CD = + bei 281 nm; $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ ($c = 0,0113$ g/mL, MeOH).

[0388] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[(1R)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und (S)-(+)-2-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 401; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$: 401,20465; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,2044.

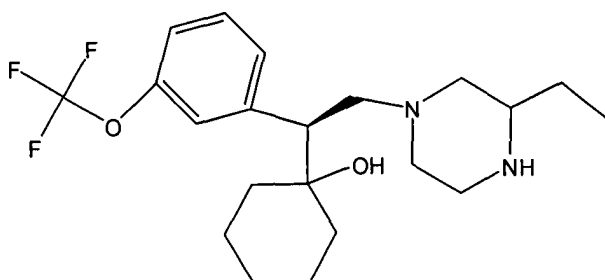
[0389] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 387; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$: 387,22539; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2241. $[\alpha]_D^{25} = -2,3^\circ$ (c = 0,011 g/mL, MeOH); CD = + bei 267 nm.

Beispiel 349: 1-((1S)-2-[(3S)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0390] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-((1S)-2-[(3S)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1S)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 348, Schritt 3) hergestellt. MS (ESI) m/z 401; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2$: 400,23376; gefunden (ESI, $[H+M]^+$): 400,2425. CD = + bei 281 nm.

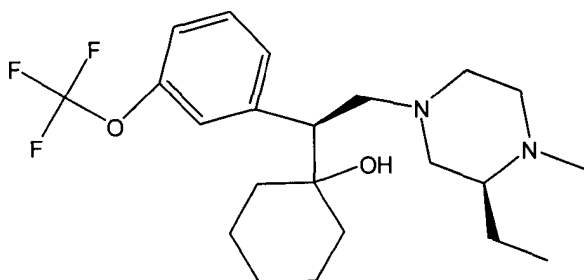
Beispiel 350: 1-((1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0391] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und 2-Ethylpiperazin hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3$: 414,21303; gefunden (ESI, $[H+M]^+$): 415,2225. CD = + bei 281 nm.

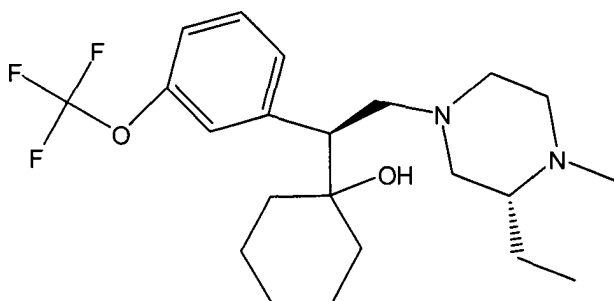
[0392] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ES) m/z 401,2; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$: 401,24104; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,2409.

Beispiel 351: 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



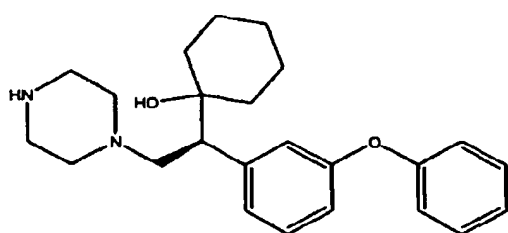
[0393] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[(1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 350) hergestellt. MS (ES) m/z 415,2; HRMS: berechnet für $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 415,25669; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 415,2561.

Beispiel 352: 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0394] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[(1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 350) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 415,25669; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 415,2563.

Beispiel 357: 1-[(1S)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

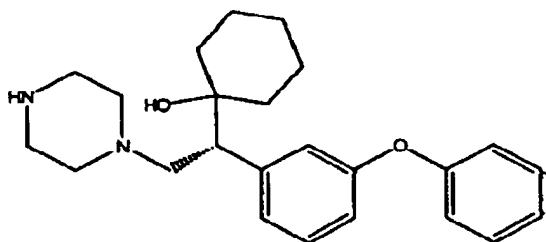


[0395] Racemisches 1-[1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 311) wurde mit einer Konzentration von ungefähr 50 mg/mL in Methanol gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf das Gerät der präparativen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie injiziert. Die an der Basislinie getrennten Enantiomere wurden unter den unten beschriebenen Bedingungen gesammelt. Die Enantiomerenreinheit jedes Enantiomers wurde unter den gleichen HPLC-Bedingungen mit einem Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250 mm $\times$ 4,6 mm Innendurchmesser der Säule bei 1,0 mL/min Flussrate bestimmt, wobei ein HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA) zum Einsatz kam.

HPLC-Gerät: 2 Dynamax-SD-300-Pumpen, Varian Prostar 420 Autosampler, Varian Prostar 345 UV-Vis-Detektor (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)
 Säule: Chiralcel OD-H; 5 μm ; 250 mm Länge $\times$ 20 mm Innendurchmesser (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)
 Säulentemperatur: Raumtemperatur
 HPLC-Laufmittelsystem: 25% EtOH/75% Hexan (mit 0,15% DEA)
 Flussrate: 20 mL/min
 Detektor: UV bei 225 nm

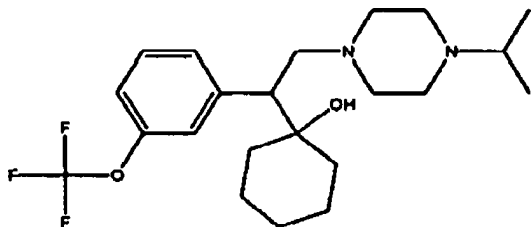
[0396] 1-[(1S)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid wurde als Peak 1 isoliert, nach dem das Hydrochlorid-Salz (in analoger Weise zu Beispiel 14) hergestellt worden war. MS (ESI) m/z 381; HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 381,25365; gefunden (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 381,2552; CD = + bei 281 nm.

Beispiel 358: 1-[(1R)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0397] In analoger Weise zu Beispiel 357 wurde 1-[(1R)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid als Peak 2 isoliert, nachdem das Hydrochlorid-Salz (in analoger Weise zu Beispiel 14) hergestellt worden war. MS (ESI) m/z 381; HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 381,25365; gefunden (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 381,2538; CD = – bei 281 nm.

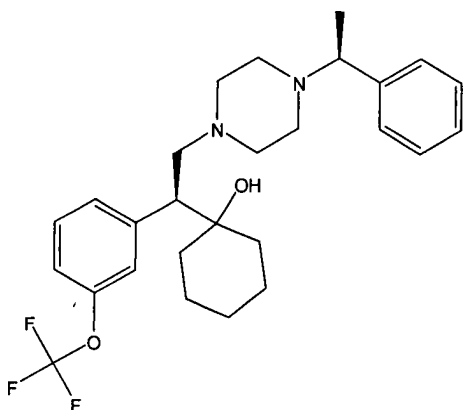
Beispiel 362: 1-{2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0398] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-{2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-f) und 1-Isopropyl-piperazin hergestellt. HRMS: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$: 429,23595; gefunden (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 429,2358.

[0399] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol hergestellt. MS (ES) m/z 415,1.

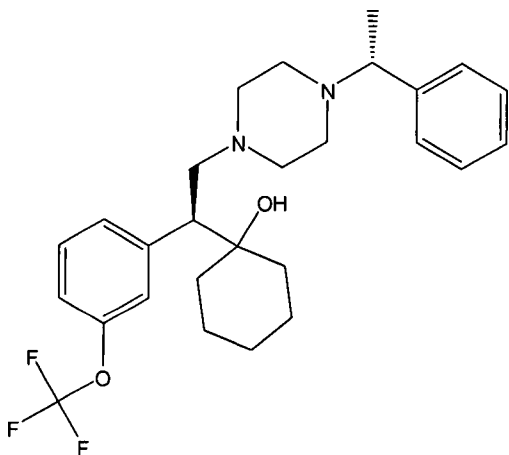
Beispiel 363: 1-((1S)-2-{4-[(1S)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0400] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-Oxo-2-{4-[(1S)-1-phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und 1-(1S)-Phenylethylpiperazin hergestellt (Ley, S. V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242). MS (ES) m/z 492,2; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$: 491,25160; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 491,2514.

[0401] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-{4-[(1S)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-Oxo-2-{4-[(1S)-1-phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$: 477,27234; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2718. CD = + bei 267 nm.

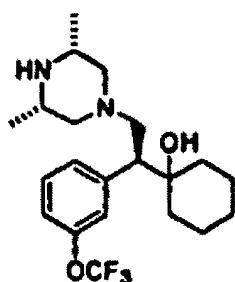
Beispiel 364: 1-((1S)-2-{4-[(1R)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0402] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-Oxo-2-{4-[(1R)-1-phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und 1-(1R)-Phenylethylpiperazin hergestellt (Ley, S. V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242). MS (ES) m/z 491,2; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$: 491,25160; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 491,2537.

[0403] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-{4-[(1R)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-Oxo-2-{4-[(1R)-1-phenylethyl]piperazin-1-yl}-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{36}F_3N_2O_2 + H^+$: 477,2729; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2720. CD = + bei 270 nm.

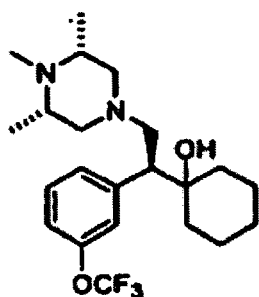
Beispiel 367: 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0404] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und 2(S),6(R)-Dimethylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 415; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$: 415,22030; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 415,2202.

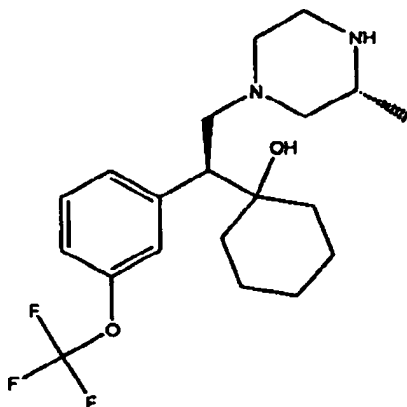
[0405] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 401; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$: 401,24104; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,2418. $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$ (c = 0,01 g/mL, MeOH); CD = + bei 268 nm.

Beispiel 368: 1-((1S)-1-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0406] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-((1S)-1-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1S)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 367) hergestellt. MS (ESI) m/z 415; HRMS: berechnet für $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 415,25669; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 415,2589. $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$ (c = 0,009 g/mL, MeOH); CD = + bei 268 nm.

Beispiel 369: 1-((1S)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid

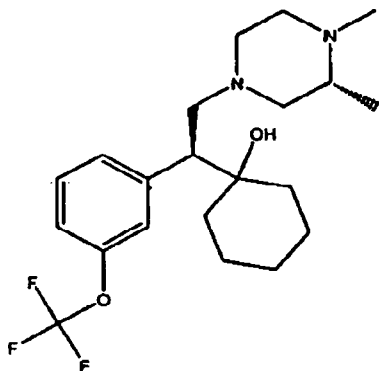


[0407] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid

zin-1-yl]-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und 2(R)-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 401; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$: 401,20465; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,2039.

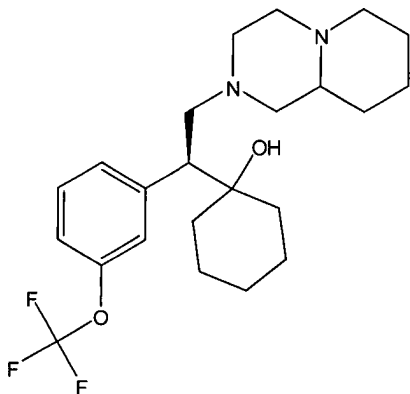
[0408] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 387; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$: 387,22539; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2243. $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ (c = 0,0094 g/mL, MeOH); CD = + bei 268 nm.

Beispiel 370: 1-((1S)-2-[(3R)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0409] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-((1S)-2-[(3R)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1S)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 369) hergestellt. MS (ESI) m/z 401; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$: 401,24104; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,241. $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ (c = 0,0085 g/mL, MeOH); CD = + bei 281 nm.

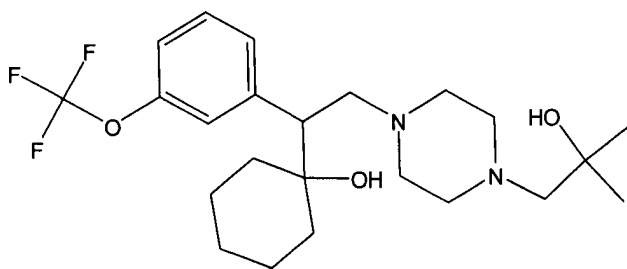
Beispiel 371: 1-((1S)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0410] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-((1R)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol aus (2R)-(1-Hydroxycyclohexyl)[3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Beispiel 348, Schritt 1) und Octahydropyrido[1,2-a]pyrazin hergestellt. MS (ESI) m/z 441; HRMS: berechnet für $C_{23}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$: 441,23595; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 441,2369.

[0411] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-((1S)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-((1R)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 427; HRMS: berechnet für $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 427,25669; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 427,258. $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$ (c = 0,01 g/mL, MeOH); CD = + bei 268 nm.

Beispiel 372: 1-{2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



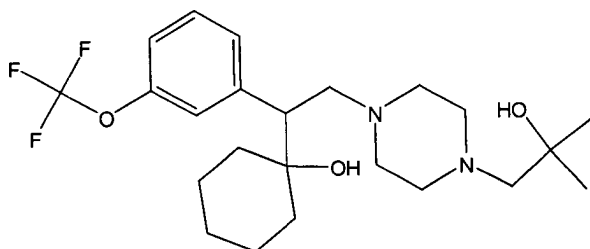
[0412] Schritt 1: Eine Lösung von 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 23) (0,15 g, 0,403 mmol) und 2,2-Dimethyloxiran (0,2 mL, 2,25 mmol) in Ethylalkohol (1,5 mL) wurde 2 h auf 75°C erhitzt. Danach wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Produkt durch HPLC gereinigt. Die rohe Verbindung wurde mit einer Konzentration von ungefähr 42 mg/mL in Acetonitril und Wasser gelöst. Die resultierende Lösung wurde mit einem Injektionsvolumen von 200 µL auf das Gerät der präparativen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie injiziert. Die an der Basislinie getrennten Enantiomere wurden unter den unten beschriebenen Bedingungen gesammelt. Die Enantiomerenreinheit jedes Enantiomers wurde unter den gleichen Chromatographie-Bedingungen mit einem Xterra MS C18, 5 µm, 150 mm Länge × 3,0 mm Innendurchmesser der Säule bei 0,5 mL/min Flussrate bestimmt, wobei ein HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA) zum Einsatz kam.

HPLC-Gerät:	2 Dynamax-SD-1-Pumpen, Dynamax UV-1-/UV-Vis-Detektor (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)
Säule:	Xterra MS 018 prep, 5 µm; 150 mm Länge × 19 mm Innendurchmesser (Waters Corp., Milford, Massachusetts 01757)
Säulentemperatur:	Raumtemperatur
HPLC-Laufmittelsystem:	70% ACN/30% Wasser mit 0,05% NH ₄ OH
Flussrate:	20 mL/min
Detektor:	UV bei 210 nm

wobei sich (1-{2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol als Peak 1 und als klares Öl ergab.

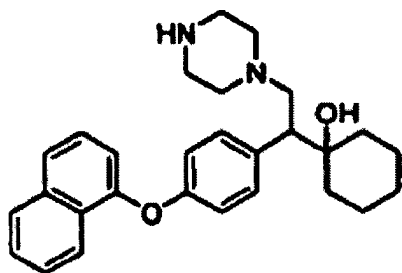
[0413] Schritt 2: (1-{2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol (30 mg) wurde in Methanol (0,5 ml) gelöst und mit einer gesättigten methanolischen Salzsäure-Lösung (0,5 ml) und anschließend Diethylether behandelt. Nach 16 h Auskristallisieren im Kühlschrank wurde der resultierende Feststoff gesammelt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 16 mg (54%) (1-{2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid als weißer Feststoff gewonnen wurden. MS m/z 445; HRMS: berechnet für C₂₃H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺: 445,26725; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 445,268.

Beispiel 373: 1-{2-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0414] In analoger Weise zu Beispiel 372, Schritt 1, wurde 1-{2-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid als Peak 2 isoliert, nachdem das Hydrochlorid-Salz (in analoger Weise zu Beispiel 372, Schritt 2) hergestellt worden war. HRMS: berechnet für C₂₃H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺: 445,26725; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 445,2687.

Beispiel 389: 1-{1-[4-(1-Naphthyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



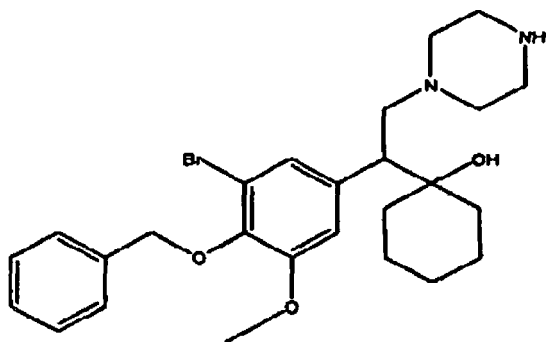
[0415] In analoger Weise zu Beispiel 400, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-benzyloxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 27) hergestellt. MS (ES) m/z 417,1.

[0416] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 2, wurde tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 405; MS (ESI) m/z 403; HRMS: berechnet für $C_{23}H_{36}N_2O_4 + H^+$: 405,27478; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 405,2736.

[0417] Einer gerührten Lösung von tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (120 mg, 0,30 mmol) und Naphthalen-1-boronsäure (54 mg, 0,31 mmol) in trockenem Dichlormethan (2 mL) wurde Kupfer(II) (L, 0,51 mmol), zugesetzt und Acetat (19 mg, 0,10 mmol), Triethylamin (71 pulverisierte 0,4-nm-Siebe (100 mg) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt; danach wurde das Reaktionsgemisch durch eine Celite®-Filterschicht filtriert, die mit Dichlormethan (20 mL) gewaschen und im Vakuum konzentriert wurde. Das Produkt wurde mit einem Biotage Horizon (FLASH 25 S, Kieselsäure, Gradient von 10% EtOAc/Hexan bis 60% EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[4-(1-naphthyloxy)phenyl]ethyl]piperazin-1-carboxylat als farbloses Öl erhalten wurde. MS (ESI) m/z 531; HRMS: berechnet für $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$: 531,32173; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 531,3203.

[0418] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{1-[4-(1-Naphthyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-[4-(1-naphthyloxy)phenyl]ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 431; HRMS: berechnet für $C_{28}H_{34}N_2O_2 + H^+$: 431,26930; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 431,2717.

Beispiel 390: 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



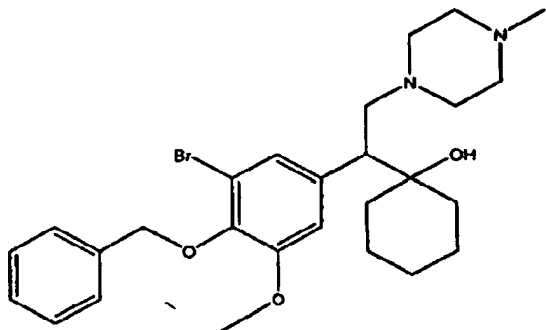
[0419] In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 1, wurde 1-Brom-5-(2,2-dibromvinyl)-2-benzyloxy-3-methoxy-benzol aus 4-Benzyloxy-3-brom-5-methoxy-benzaldehyd hergestellt.

[0420] In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 2, wurde 4-[2-(4-Benzyloxy-3-brom-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 1-Brom-5-(2,2-dibrom-vinyl)-2-benzyloxy-3-methoxy-benzol und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

[0421] In analoger Weise zu Beispiel 141, Schritt 3, wurde 4-[2-(4-Benzyloxy-3-brom-5-methoxy-phenyl)-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-[2-(4-Benzyloxy-3-brom-5-methoxy-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt.

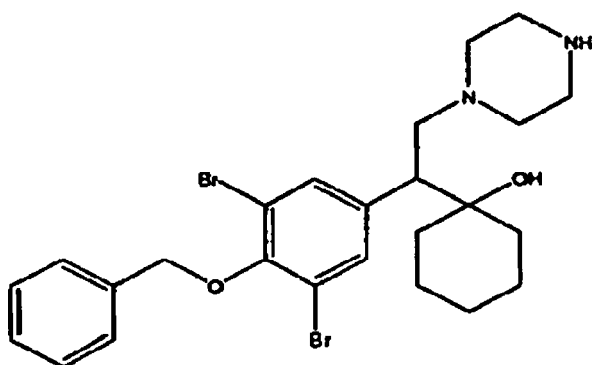
[0422] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 4-[2-(4-Benzyloxy-3-brom-5-methoxy-phenyl)-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt. MS (ESI) m/z 503; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}BrN_2O_3 + H^+$: 503,19038; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 503,1892.

Beispiel 391: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0423] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 390) hergestellt. MS (ES) m/z 517,0; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{37}BrN_2O_3 + H^+$: 517,20603; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 517,2069.

Beispiel 392: 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



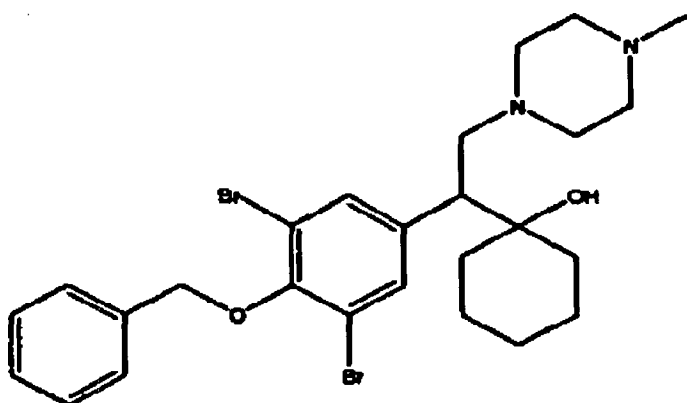
[0424] In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 1, wurde 1,3-Dibrom-5-(2,2-dibromvinyl)-2-benzyloxy-benzol aus 4-Benzyloxy-3,5-dibrom-benzaldehyd hergestellt.

[0425] In analoger Weise zu Beispiel 261, Schritt 2, wurde 4-[2-(4-Benzyloxy-3,5-dibrom-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 1,3-Dibrom-5-(2,2-dibrom-vinyl)-2-benzyloxy-benzol und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

[0426] In analoger Weise zu Beispiel 141, Schritt 3, wurde 4-[2-(4-Benzyloxy-3,5-dibrom-phenyl)-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester aus 4-[2-(4-Benzyloxy-3,5-dibrom-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt.

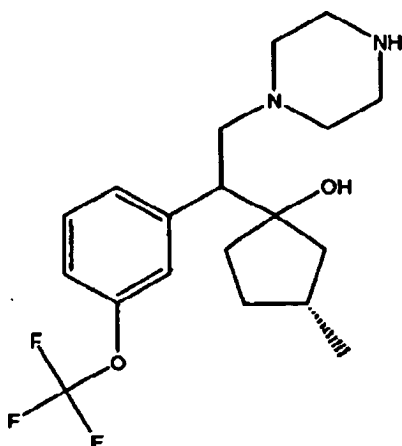
[0427] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 4-[2-(4-Benzyloxy-3,5-dibrom-phenyl)-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt. MS (ES) m/z 551,0; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{32}Br_2N_2O_2 + H^+$: 551,09033; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 551,0882.

Beispiel 393: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0428] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 392) hergestellt. MS (ESI) m/z 565; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{34}Br_2N_2O_2 + H^+$: 565,10598; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 565,1088.

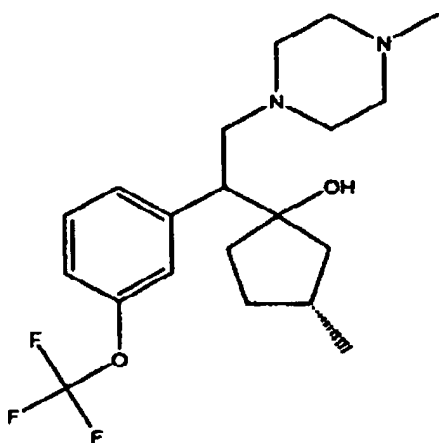
Beispiel 394: (3R)-3-Methyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid



[0429] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[[(3R)-1-hydroxy-3-methylcyclopentyl][3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [(3R)-1-Hydroxy-3-methylcyclopentyl][3-(trifluormethoxy)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-qqq) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

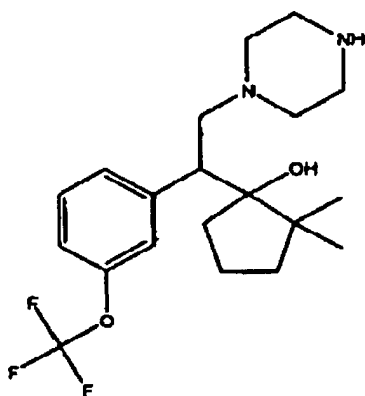
[0430] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde (3R)-3-Methyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[[(3R)-1-hydroxy-3-methylcyclopentyl][3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 373; HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$: 373,20974; gefunden (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$): 373,20992.

Beispiel 395: (3R)-3-Methyl-1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid



[0431] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde (3R)-3-Methyl-1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid aus (3R)-3-Methyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol (siehe Beispiel 394) hergestellt. MS (ESI) m/z 387; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$: 387,22539; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2275.

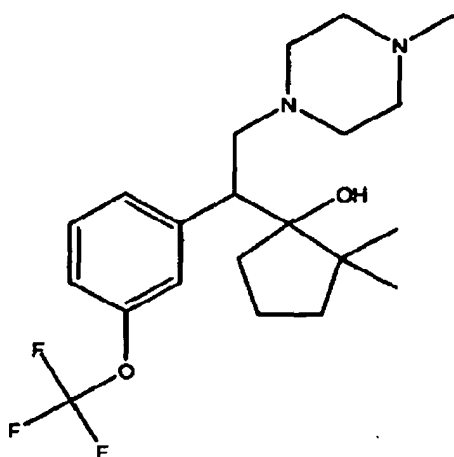
Beispiel 396: 2,2-Dimethyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid



[0432] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 4-[2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylcyclopentyl)-2-(3-trifluormethoxy-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester aus (1-Hydroxy-2,2-dimethyl-cyclopentyl)-(3-trifluormethoxyphenyl)-essigsäure (Referenzbeispiel 1-rrr) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

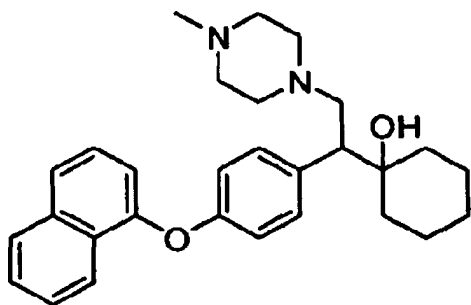
[0433] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 2,2-Dimethyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid aus 4-[2-(1-Hydroxy-2,2-dimethyl-cyclopentyl)-2-(3-trifluormethoxy-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester hergestellt. MS (ESI) m/z 387; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$: 387,22539; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 387,2275.

Beispiel 397: 2,2-Dimethyl-1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid



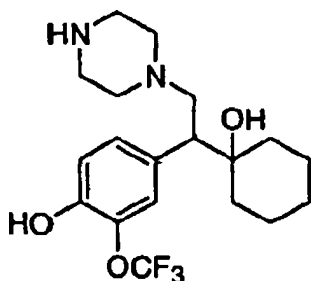
[0434] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 2,2-Dimethyl-1-{2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol-dihydrochlorid aus 2,2-Dimethyl-1-{2-piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclopentanol (siehe Beispiel 396) hergestellt. MS (ES) m/z 401,2; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{32}F_3N_2O_2 + H^+$: 401,2416; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 401,2403.

Beispiel 399: 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1-naphthyloxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0435] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1-naphthyloxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(1-Naphthyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 389) hergestellt. MS (ESI) m/z 445; HRMS: berechnet für $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$: 445,28495; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 445,2848.

Beispiel 400: 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol-dihydrochlorid

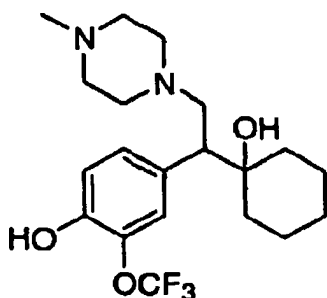


[0436] Schritt 1: Eine Gemisch aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (1,7 g, 2,87 mmol) (siehe Beispiel 268, Schritt 5), Ammoniumformiat (0,95 g, 15,0 mmol) und einer katalytischen Menge von Palladium auf Kohle wurde 1 Std. bei 50°C in Methanol (25 ml) erhitzt. Danach wurde die Lösung konzentriert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und durch einen Pfropf aus Kieselgel filtriert, wobei mit 30% Ethylacetat:Hexan eluiert wurde. Das Filtrat wurde konzentriert, wobei 1,02 g tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-hydroxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat gewonnen wurden. MS (ESI) m/z 503; HRMS: berechnet für $C_{24}H_{33}F_3N_2O_6 + H^+$: 503,23635; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 503,2343.

[0437] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(hydroxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-hydroxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

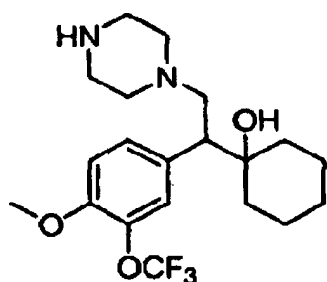
[0438] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(hydroxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 389; HRMS: berechnet für $C_{19}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$: 389,20465; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 389,2066.

Beispiel 401: 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol-dihydrochlorid



[0439] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol-dihydrochlorid aus 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 400) hergestellt. MS (ESI) m/z 403; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$: 403,22030; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 403,2201.

Beispiel 402: 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

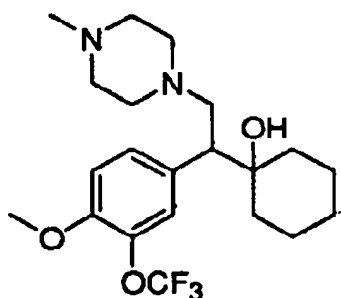


[0440] Schritt 1: Eine Lösung von tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-hydroxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat (0,35 g, 0,72 mmol) (siehe Beispiel 400, Schritt 1) und Iodmethan (0,16 g, 1,08 mmol) in N,N'-Dimethylformamid (5 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,12 g, 0,86 mmol) behandelt; die Lösung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden zweimal mit Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei 0,31 g tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat erhalten wurden. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

[0441] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(methoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

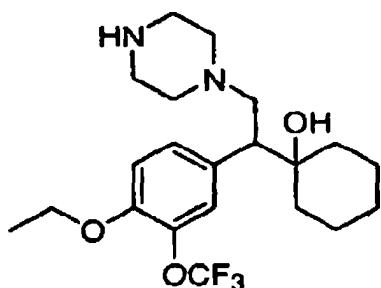
[0442] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(methoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 403; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$: 403,22030; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 403,2197.

Beispiel 403: 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0443] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 402) hergestellt. MS (ESI) m/z 403; HRMS: berechnet für $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$: 403,22030; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 403,2201.

Beispiel 404: 1-{1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

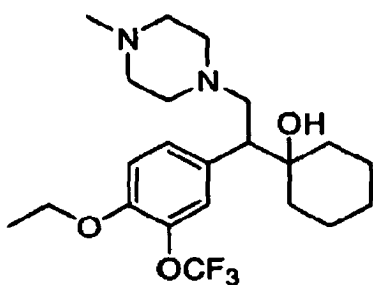


[0444] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-hydroxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 400, Schritt 1) und Bromethan hergestellt.

[0445] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(ethoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

[0446] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(ethoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 417,1; HRMS: berechnet für $C_{21}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$: 417,23595; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 417,2354.

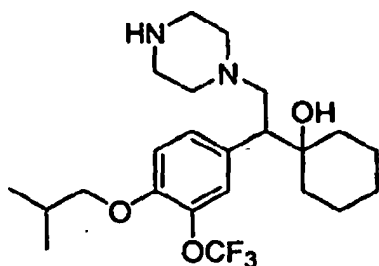
Beispiel 405: 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0447] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 404) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{22}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$:

431,25160; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 431,25.

Beispiel 406: 1-{1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

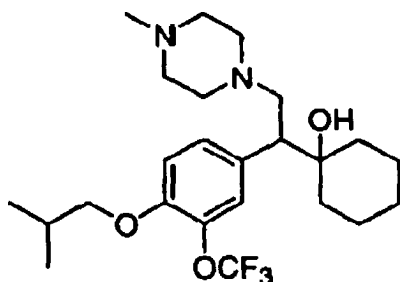


[0448] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-hydroxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 400, Schritt 1) und Isobutylbromid hergestellt.

[0449] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(isobutoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat) hergestellt.

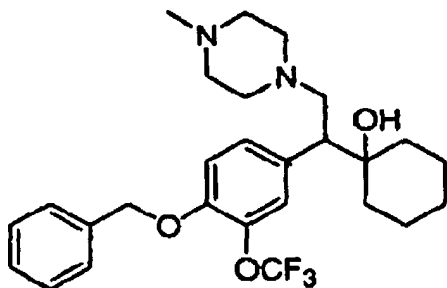
[0450] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[2-[4-(isobutoxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 445; HRMS: berechnet für $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$: 445,26725; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 445,267.

Beispiel 407: 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0451] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 406) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{24}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$: 459,28290; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 459,2813.

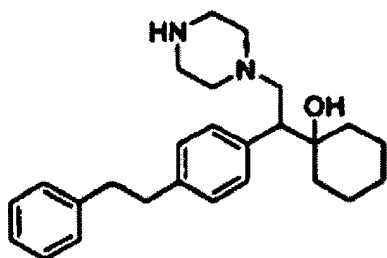
Beispiel 408: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0452] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-pipera-

zin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 268) hergestellt. MS (ES) m/z 493,3; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$: 493,26725; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 493,2689.

Beispiel 409: 1-{1-[4-(2-Phenylethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

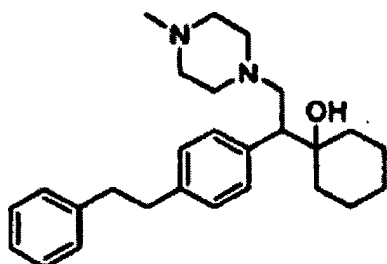


[0453] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(2-phenylethylphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxycyclohexyl)[4-(2-phenylethyl)phenyl]essigsäure (Referenzbeispiel 1-III) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt.

[0454] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(2-phenylethylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(2-phenylethylphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

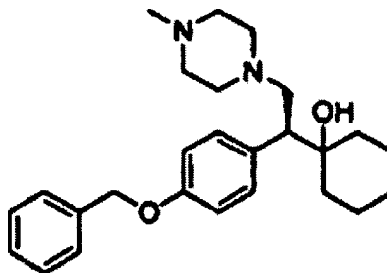
[0455] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 4, wurde 1-{1-[4-(2-Phenylethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(2-phenylethylphenyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 393; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O + H^+$: 393,29004; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 393,2904.

Beispiel 410: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0456] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethyl)phenyl]ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(2-Phenylethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 409) hergestellt. MS (ESI) m/z 407; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{38}N_2O + H^+$: 407,30569; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 407,3062.

Beispiel 411: 1-[(2S)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



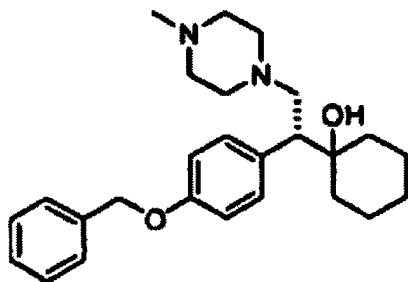
[0457] In analoger Weise zu Beispiel 135, Schritt 3, wurde tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[4-(benzyloxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 27) hergestellt.

[0458] tert-Butyl-4-[(2S)-2-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat wurde

durch Chromatographie mit chiraler Säule (Chiral OD-H, 100% Acetonitril, 16 ml/min) von tert-Butyl-4-[2-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat isoliert. $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ (c = 0,0097 g/mL, MeOH); HRMS: berechnet für $C_{30}H_{42}N_2O_4 + H^+$: 495,32173; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 495,3203.

[0459] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(2S)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus dem oben isolierten Produkt hergestellt. $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ (c = 0,0094 g/mL, MeOH); MS (ESI) m/z 409; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$: 409,28495; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 409,2857.

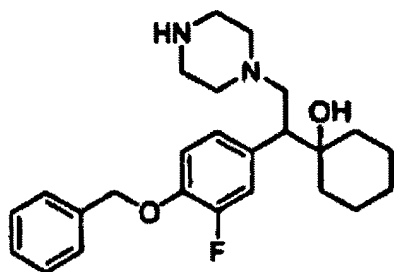
Beispiel 412: 1-[(2R)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0460] tert-Butyl-4-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat wurde durch Chromatographie mit chiraler Säule (Chiral OD-H, 100% Acetonitril, 16 ml/min) von tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)phenyl]-2-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 411) isoliert. $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (c = 0,0097 g/mL, MeOH); MS (ESI) m/z 495.

[0461] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[(2R)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus dem oben isolierten Produkt hergestellt. MS (ESI) m/z 409; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$: 409,28495; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 409,2873.

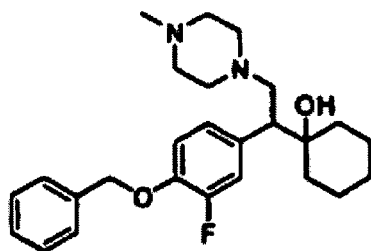
Beispiel 413: 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0462] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-mmm) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 527.

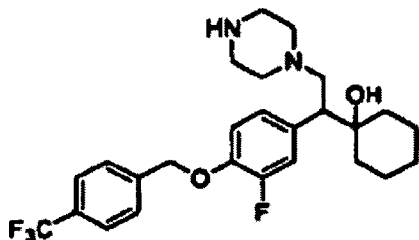
[0463] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 413; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{33}FN_2O_2 + H^+$: 413,25988; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 413,2593.

Beispiel 414: 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0464] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 413) hergestellt. MS (ES) m/z 427,1; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$: 427,27553; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 427,2756.

Beispiel 415: 1-[1-(3-Fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

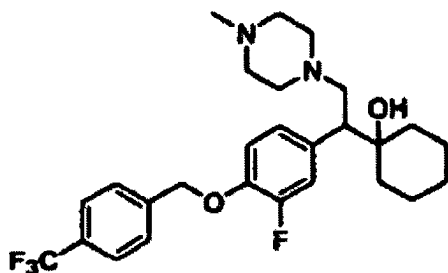


[0465] Schritt 1: In analoger Weise zu Beispiel 400, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 413) hergestellt. MS (ESI) m/z 437; MS (ESI) m/z 435.

[0466] Schritt 2: In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat und 4-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS (ES) m/z 595.

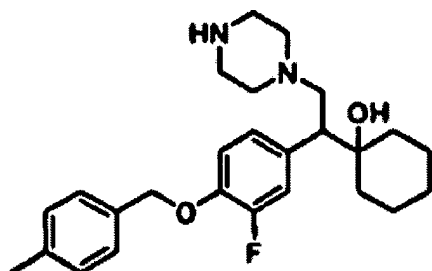
[0467] Schritt 3: In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 481; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{32}F_4N_2O_2 + H^+$: 481,24727; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 481,2492.

Beispiel 416: 1-[1-(3-Fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0468] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Fluor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 415) hergestellt. MS (ESI) m/z 495; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{34}F_4N_2O_2 + H^+$: 495,26292; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 495,2659.

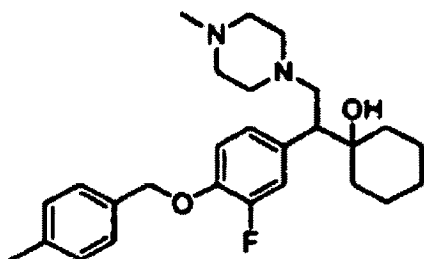
Beispiel 417: 1-(1-{3-Fluor-4-[(4-methylbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0469] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-[[4-(methyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 415, Schritt 1) und 4-Methylbenzylbromide hergestellt. MS (ES) m/z 541,2.

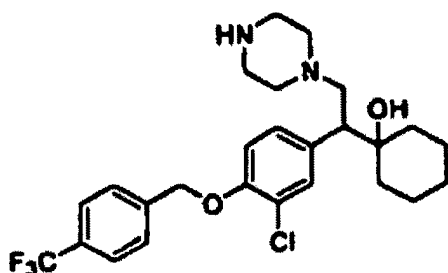
[0470] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-fluor-4-[[4-(methyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 427; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$: 427,27553; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 427,2776.

Beispiel 418: 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(methyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0471] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(methyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(methyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 417) hergestellt. MS (ESI) m/z 441; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{37}FN_2O_2 + H^+$: 441,29118; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 441,2941.

Beispiel 419: 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

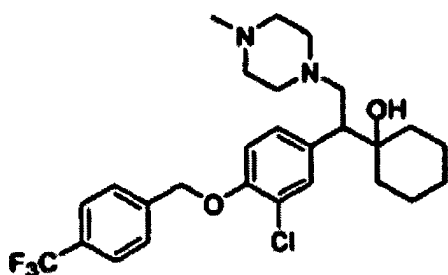


[0472] In analoger Weise zu Beispiel 400, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 292, Schritt 1) hergestellt.

[0473] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat und 4-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS m/z 611.

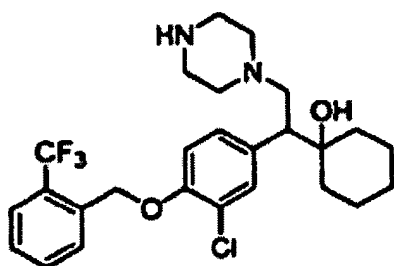
[0474] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 497; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$: 497,21771; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 497,2176.

Beispiel 420: 1-[1-(3-Chlor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0475] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Chlor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Chlor-4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 419) hergestellt. MS (ESI) m/z 511.

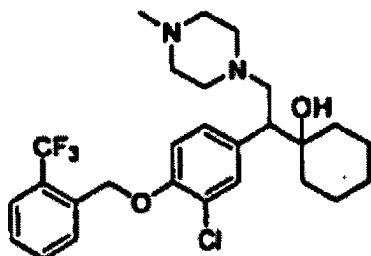
Beispiel 421: 1-[1-(3-Chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0476] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 419) und 2-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 611.

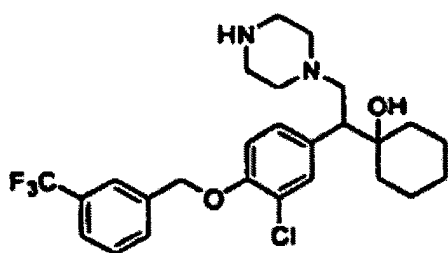
[0477] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 497; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$: 497,21771; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 497,22.

Beispiel 422: 1-[1-(3-Chlor-4-{[2-trifluormethyl]benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0478] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Chlor-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 421) hergestellt. MS (ESI) m/z 511; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$: 511,23336; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 511,2314.

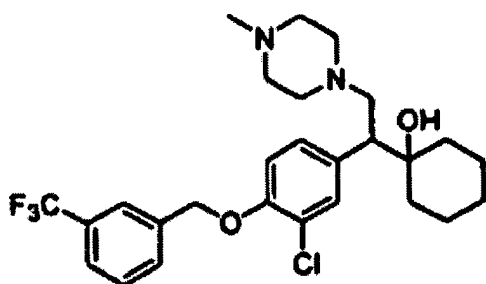
Beispiel 423: 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0479] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-(hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 419) und 3-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt.

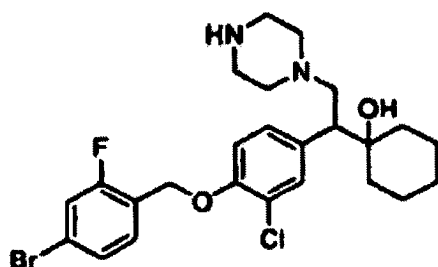
[0480] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$: 497,21771; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 497,2203.

Beispiel 424: 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0481] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 423) hergestellt. MS (ESI) m/z 511; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$: 511,23336; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 511,231.

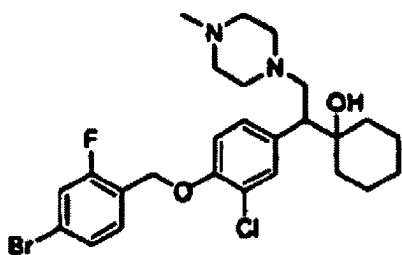
Beispiel 425: 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0482] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-(hydroxyphenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 419) und 4-Brom-2-fluorbenzylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 639.

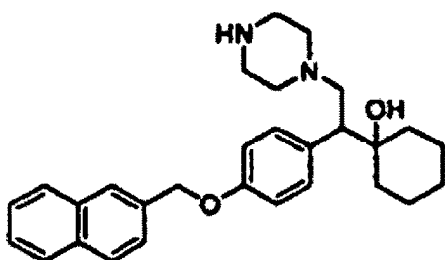
[0483] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 525; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{31}BrClFN_2O_2 + H^+$: 525,13142; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 525,1335.

Beispiel 426: 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0484] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol aus 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-chlorphenyl}-2-piperazin-1-yl-ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid (siehe Beispiel 421) hergestellt. MS (ESI) m/z 539; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}BrClFN_2O_2 + H^+$: 539,14707; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 539,1453.

Beispiel 432: 1-{1-[4-(2-Naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol

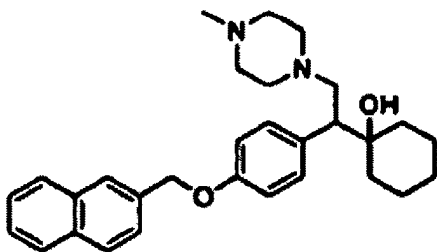


[0485] In analoger Weise zu Beispiel 400, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-benzyloxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 27) hergestellt. MS (ES) m/z 417,1.

[0486] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat und 2-Brommethylnaphthalen hergestellt. MS m/z 559.

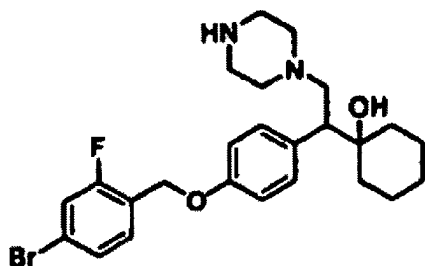
[0487] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(2-Naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 445,1; HRMS: berechnet für $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$: 445,28495; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 445,2838.

Beispiel 433: 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol



[0488] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol aus 1-{1-[4-(2-Naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 432) hergestellt. MS (ES) m/z 459,1; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{38}N_2O_2 + H^+$: 459,30060; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 459,2996.

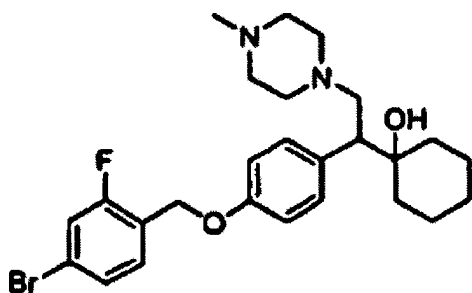
Beispiel 434: 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol



[0489] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 432) und 4-Brom-2-fluorbenzylbromid hergestellt. MS (ES) m/z 605,0.

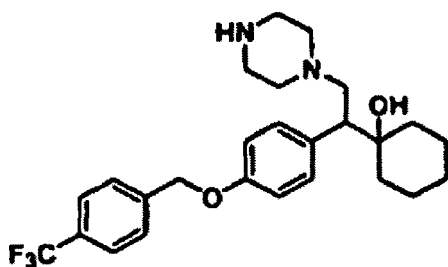
[0490] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol aus tert-Butyl-4-[[4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 491; HRMS: berechnet für $C_{25}H_{32}BrFN_2O_2 + H^+$: 491,17039; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 491,1695.

Beispiel 435: 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0491] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 434) hergestellt. MS (ES) m/z 505,0; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{34}BrFN_2O_2 + H^+$: 505,18604; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 505,1839.

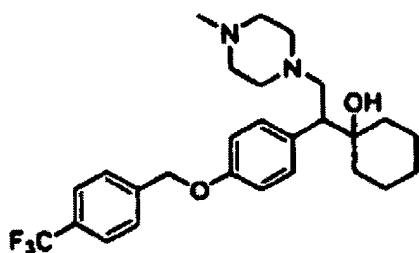
Beispiel 436: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}ethyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0492] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 432) und 4-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS (ES) m/z 577,0.

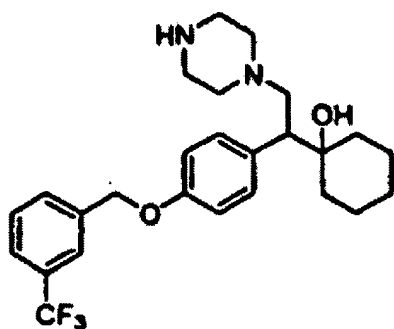
[0493] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}ethyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 463.

Beispiel 437: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0494] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 436) hergestellt. MS (ESI) m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$: 477,27234; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2702.

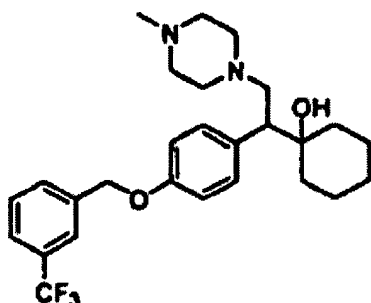
Beispiel 438: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0495] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 432) und 4-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 577.

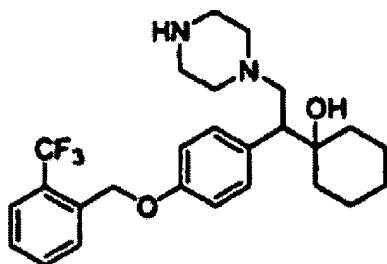
[0496] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 463; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 463,25669; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 463,2576.

Beispiel 439: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0497] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 438) hergestellt. MS (ESI) m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$: 477,27234; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2708.

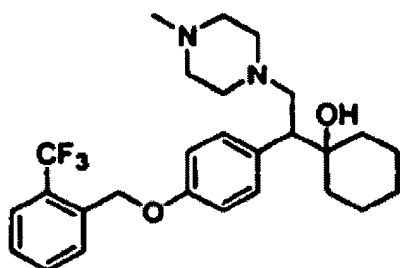
Beispiel 440: 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0498] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-((1-hydroxycyclohexyl)(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 432) und 1-Brommethyl-2-trifluormethylbenzol hergestellt. MS (ESI) m/z 577.

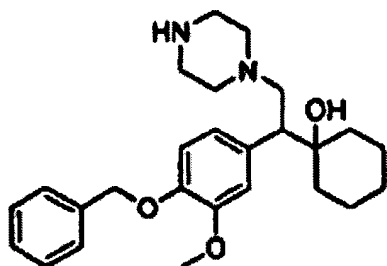
[0499] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 463,3; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$: 463,25669; gefunden (ESI-FT/MS, $[M+H]^+$): 463,2574.

Beispiel 441: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0500] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 440) hergestellt. MS (ESI) m/z 477; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$: 477,27234; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 477,2738.

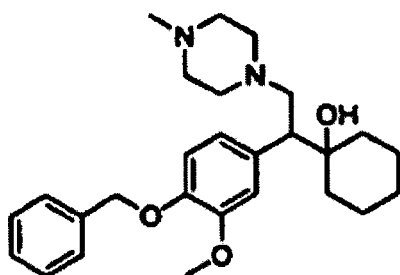
Beispiel 442: 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0501] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl](1-hydroxycyclohexyl)-essigsäure (Referenzbeispiel 1-nnn) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 539,1.

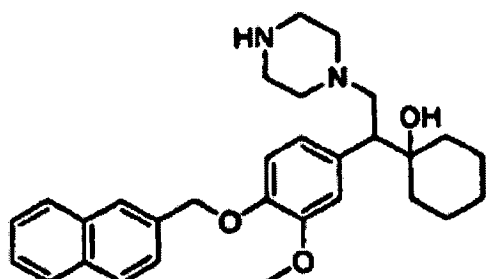
[0502] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 425,2; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H^+$: 425,27987; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 425,2805.

Beispiel 443: 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0503] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 442) hergestellt. MS (ES) m/z 439,2; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{38}N_2O_3 + H^+$: 439,29552; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 439,2944.

Beispiel 444: 1-{1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid

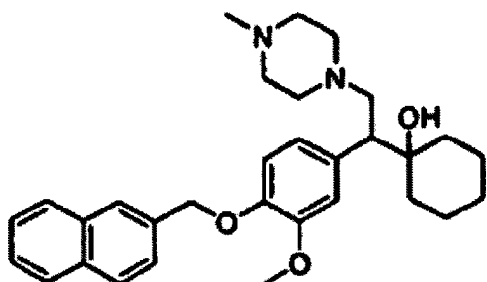


[0504] In analoger Weise zu Beispiel 400, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 442) hergestellt. MS (ES) m/z 447,0.

[0505] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]acetyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat und 2-Brommethylnaphthalen hergestellt. MS (ES) m/z 589,1.

[0506] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-{1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)[3-methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 475; HRMS: berechnet für $C_{30}H_{38}N_2O_3 + H^+$: 475,29552; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 475,2938.

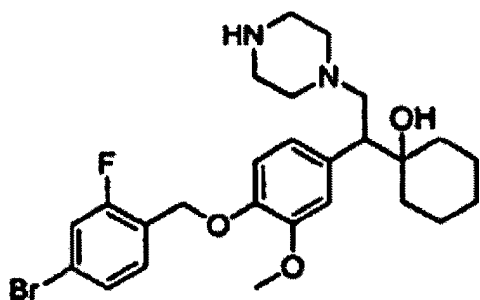
Beispiel 445: 1-[1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0507] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 444) hergestellt. MS (ESI) m/z 489; HRMS: berechnet für $C_{31}H_{40}N_2O_3$

+ H⁺: 489,31117; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 489,3126.

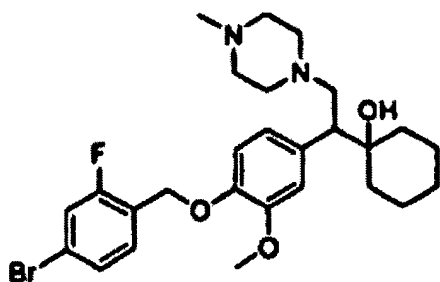
Beispiel 446: 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol



[0508] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 444) und 4-Brom-2-fluorbenzylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 635.

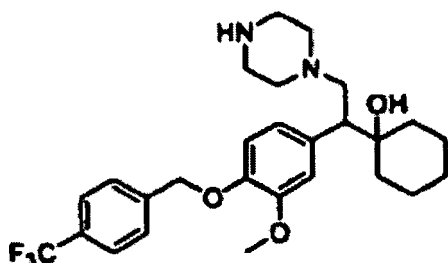
[0509] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol aus tert-Butyl-4-[(4-brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 521,0; HRMS: berechnet für C₂₆H₃₄BrFN₂O₃ + H⁺: 521,18096; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 521,1846.

Beispiel 447: 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol



[0510] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol aus 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 446) hergestellt. MS (ES) m/z 534,9; HRMS: berechnet für C₂₇H₃₆BrFN₂O₃ + H⁺: 535,19661; gefunden (ESI, [M+H]⁺): 535,196.

Beispiel 448 1-[1-(3-Methoxy-4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid

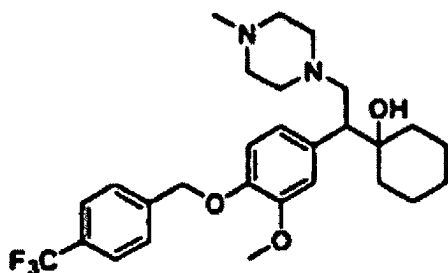


[0511] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(3-methoxy-4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 444) und 4-Trifluormethylbenzylbromid hergestellt. MS (ES) m/z 607,0.

[0512] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-(3-Methoxy-4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phe-

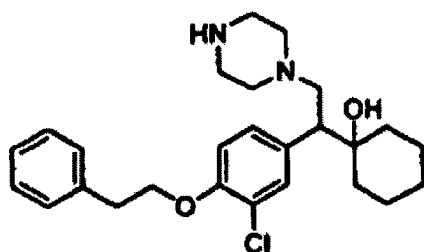
nyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(3-methoxy-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 493; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$: 493,26725; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 493,2701.

Beispiel 449: 1-[1-(3-Methoxy-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0513] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-(3-Methoxy-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-(3-Methoxy-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 448) hergestellt. MS (ESI) m/z 507; HRMS: berechnet für $C_{28}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$: 507,28290; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 507,2808.

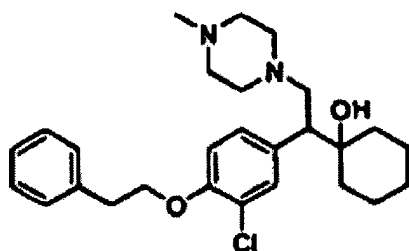
Beispiel 452: 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0514] In analoger Weise zu Beispiel 402, Schritt, wurde tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat (siehe Beispiel 419) und 2-Phenylethylbromid hergestellt. MS (ESI) m/z 557.

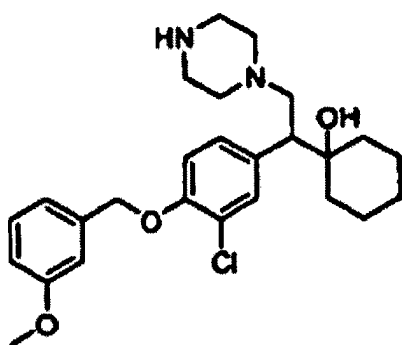
[0515] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[[3-chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl](1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 443; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}ClN_2O_2$: 442,23870; gefunden (ESI, $[H+MD]^+$): 443,2483.

Beispiel 453 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0516] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol (siehe Beispiel 451) hergestellt. HRMS: berechnet für $C_{27}H_{37}ClN_2O_2$: 456,25435; gefunden (ESI, $[H+M]^+$): 457,2629.

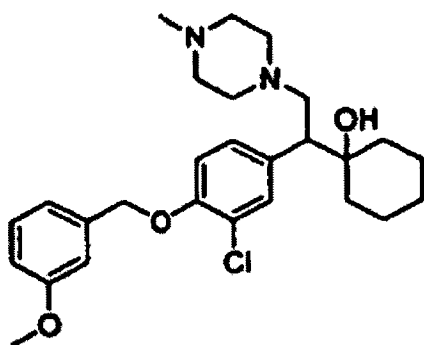
Beispiel 454: 1-(1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0517] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [3-Chlor-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-(1-hydroxycyclohexyl)-essigsäure (Referenzbeispiel 1-ooo) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 573.

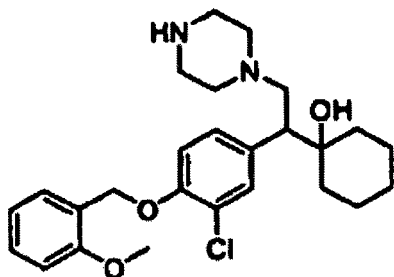
[0518] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 459.

Beispiel 455: 1-[1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0519] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 454) hergestellt. MS (ESI) m/z 473; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$: 473,25655; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 473,259.

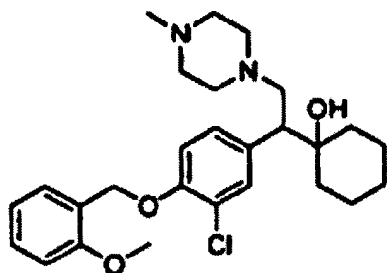
Beispiel 456: 1-(1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0520] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl)(1-hydroxycyclohexyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus [3-Chlor-4-(2-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-(1-hydroxycyclohexyl)-essigsäure (siehe Referenzbeispiel 1-ppp) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 573.

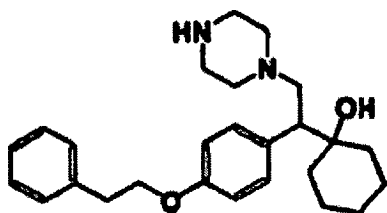
[0521] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(3-chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl){1-hydroxy-cyclohexyl}acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 459; HRMS: berechnet für $C_{26}H_{35}ClN_2O_3 + H^+$: 459,24090; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 459,2444.

Beispiel 457: 1-[1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0522] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 456) hergestellt. MS (ES) m/z 473,3; HRMS: berechnet für $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$: 473,25655; gefunden (ESI, $[M+H]^+$): 473,2582.

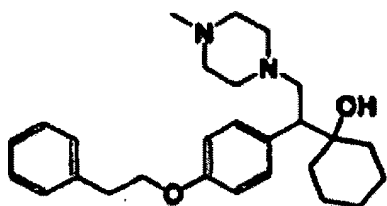
Beispiel 459: 1-{1-[4-(2-Phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol-dihydrochlorid



[0523] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-(2-phenylethoxy)phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat aus 1-Hydroxycyclohexyl-(4-phenylethoxyphenyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-uuu) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 523 ($[M+H]^+$).

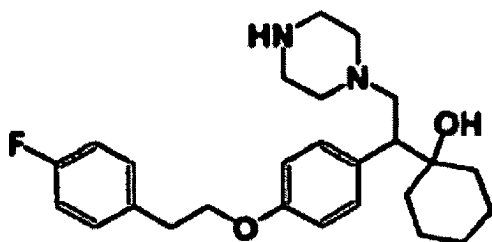
[0524] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-[4-(2-Phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl)(4-(2-phenylethoxy)phenyl)acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt.

Beispiel 460: 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0525] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-{1-[4-(2-Phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol (siehe Beispiel 459) hergestellt. MS (APCI) m/z 423.

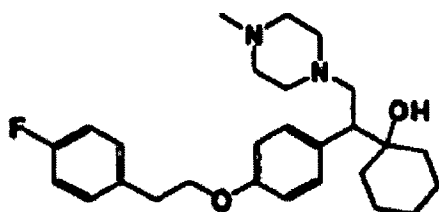
Beispiel 462: 1-(1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0526] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl{4-[2-(4-fluorphenyl)ethoxy]phenyl}acetyl]piperazin-1-carboxylat aus {4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethoxy]-phenyl}-(1-hydroxy-cyclohexyl)-essigsäure (Referenzbeispiel 1-vvv) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 541 ($[M+H]^+$).

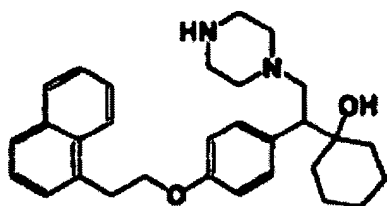
[0527] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl{4-[2-(4-fluorphenyl)ethoxy]phenyl}acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ES) m/z 427,2.

Beispiel 463: 1-[1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0528] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-[1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 462) hergestellt. MS (ESI) m/z 441.

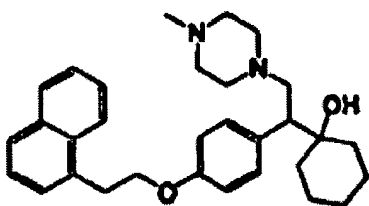
Beispiel 464: 1-(1-{4-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0529] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl{4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl}acetyl]piperazin-1-carboxylat aus (1-Hydroxy-cyclohexyl)-[4-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-phenyl]-essigsäure (Referenzbeispiel 1-www) und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 573 ($[M+H]^+$).

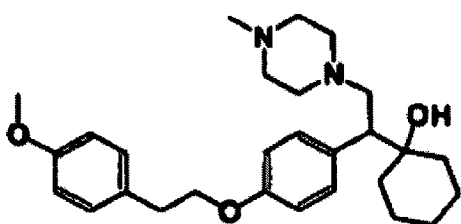
[0530] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(1-{4-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus tert-Butyl-4-[(1-hydroxycyclohexyl{4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl}acetyl]piperazin-1-carboxylat hergestellt. MS (ESI) m/z 458 ($[M+H]^+$).

Beispiel 465: 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0531] In analoger Weise zu Beispiel 24 wurde 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(1-(4-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol (siehe Beispiel 464) hergestellt. MS (ESI) m/z 473 ($[M+H]^+$).

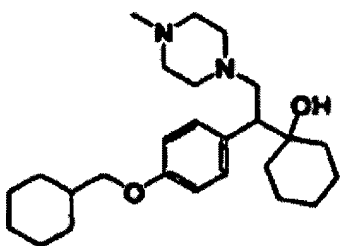
Beispiel 466: 1-[1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0532] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]cyclohexanol aus (1-Hydroxy-cyclohexyl)-{4-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethoxy]-phenyl}-essigsäure (Referenzbeispiel 1-xxx) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 467 ($[M+H]^+$).

[0533] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-4-{2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 453 ($[M+H]^+$).

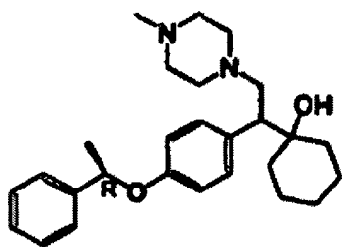
Beispiel 468: 1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid



[0534] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]cyclohexanol aus (4-Cyclohexylmethoxy-phenyl)-(1-hydroxy-cyclohexyl)-essigsäure (Referenzbeispiel 1-yyy) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 429 ($[M+H]^+$).

[0535] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

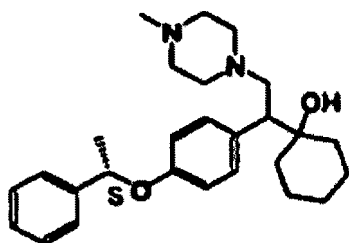
Beispiel 469: 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0536] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl}acetyl)cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)-[4-((1R)-1-phenylethoxyphenyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-zzz) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 437 ($[M+H]^+$).

[0537] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl}acetyl)cyclohexanol-dihydrochlorid hergestellt. MS (ESI) m/z 423 ($[M+H]^+$).

Beispiel 470: 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid



[0538] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 1, wurde 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl}acetyl)cyclohexanol aus (1-Hydroxycyclohexyl)-[4-((1S)-1-phenylethoxyphenyl)essigsäure (Referenzbeispiel 1-aaaa) und 1-Methylpiperazin hergestellt. MS (ESI) m/z 437 ($[M+H]^+$).

[0539] In analoger Weise zu Beispiel 1, Schritt 2, wurde 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol-dihydrochlorid aus 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl}acetyl)cyclohexanol hergestellt. MS (ESI) m/z 423 ($[M+H]^+$).

Zelllinien, Kulturreagenzien und Assays

[0540] MDCK-Net6-Zellen, die mit humanem hNET stabil transfiziert waren (Pacholczyk, T., R. D. Blakely, und S. G. Amara: Nature, 1991, 350 (6316): S. 350–354), wurden in einem Wachstumsmedium kultiviert, das ein DMEM mit hohem Glucosegehalt (Gibco, Kat. Nr. 11995), 10% FBS (dialysiert, hitzeinaktiviert, US Bio-Technologies, Lot FBD1129HI) und 500 $\mu\text{g/ml}$ G418 (Gibco, Kat. Nr. 10131) enthielt. Die Zellen wurden zu 300.000 pro T75-Flasche plattiert; ferner wurden die Zellen zweimal wöchentlich gesplittet. Die JAR-Zelllinie (humane Plazenta-Choriokarzinom-Zelllinie) wurde bei ATCC bezogen (Kat. Nr. HTB-144). Die Zellen wurden in einem Wachstumsmedium kultiviert, das RPMI 1640 (Gibco, Kat. Nr. 72400), 10% FBS (Irvine, Kat. Nr. 3000), 1% Natriumpyruvat (Gibco, Kat. Nr. 1136) und 0,25% Glucose enthielt. Die Zellen wurden zu 250.000 Zellen pro T75-Flasche plattiert und zweimal wöchentlich gesplittet. Bei allen Assays wurden die Zellen in sterilen Wallac-96-Well-Platten (PerkinElmer, Kat. Nr. 3983498) plattiert.

Assay mit Aufnahme von Norepinephrin (NE)

[0541] An Tag 1 wurden die Zellen zu 3.000 Zellen/Well im Wachstumsmedium plattiert und in einem Zellinkubator (37°C, 5% CO_2) aufbewahrt. An Tag 2 wurde das Wachstumsmedium durch 200 μl Assaypuffer (25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2,5 mM CaCl_2 ; 1,2 mM MgSO_4 ; 2 mg/ml Glucose (pH-Wert 7,4; 37°C)) ersetzt, der 0,2 mg/ml Ascorbinsäure und 10 μM Pargylin enthielt. Die Platten, die Zellen mit 200 μl Assaypuffer enthielten, wurden 10 Minuten bei 37°C äquilibriert, bevor Verbindungen zugesetzt wurden. Eine Stammlösung von Desipramin wurde in DMSO hergestellt (10 mM) und in Triplikat-Wells gegeben, die Zellen für die endgültige

tige Testkonzentration von 1 μM enthielten. Die Daten dieser Wells dienten dazu, die nicht-spezifische NE-Aufnahme (minimale NE-Aufnahme) zu definieren. Die Testverbindungen wurden in DMSO hergestellt (10 mM) und entsprechend dem Testbereich (1 bis 10.000 nM) im Assaypuffer verdünnt. 25 μl des Assaypuffers (maximale NE-Aufnahme) oder der Testverbindung wurden direkt in die Triplikat-Wells gegeben, die Zellen in 200 μl Assaypuffer enthielten. Die Zellen im Assaypuffer mit den Testverbindungen wurden 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Um die NE-Aufnahme in Gang zu setzen, wurde [^3H]NE, das im Assaypuffer verdünnt war (120 nM Assay-Endkonzentration), in aliquoten Teilen zu 25 μl in jedes Well gegeben; ferner wurden die Platten 5 Minuten inkubiert (37°C). Die Reaktion wurde dadurch beendet, dass der Überstand von der Platte abgegossen wurde. Die Platten, die Zellen enthielten, wurden zweimal mit 200 μl Assaypuffer gewaschen (37°C), um den freien Radioliganden zu entfernen. Die Platten wurden dann umgedreht, 2 Minuten trocknen gelassen, erneut umgedreht und weitere 10 Minuten an der Luft getrocknet. Die Zellen wurden in 25 μl 0,25 N NaOH-Lösung (4°C) lysiert, auf einem Schütteltisch platziert und 5 Minuten kräftig geschüttelt. Nach der Zelllyse wurden jedem Well 75 μl Szintillationscocktail zugesetzt und die Platten wurden mit Abdeckfolie versiegelt. Die Platten wurden wieder auf den Schütteltisch gestellt und mindestens 10 Minuten kräftig geschüttelt, um eine adäquate Trennung von organischen und wässrigen Lösungen zu gewährleisten. Die Platten wurden in einem Wallac-Microbeta-Zähler (PerkinElmer) gezählt, um die cpm-Rohdaten zu erfassen.

Assay mit Aufnahme von Serotonin (5-HT)

[0542] Die Verfahren für die funktionelle 5-HT-Wiederaufnahme mit der JAR-Zelllinie wurden anhand eines früheren in der Fachliteratur erschienenen Berichts modifiziert (Prasad et al., Placenta, 1996, 17 (4): 201–207). An Tag 1 wurden die Zellen zu 15.000 Zellen/Well in 96-Well-Platten plattiert, die das Wachstumsmedium (RPMI 1640 mit 10% FBS) enthielten, und in einem Zellinkubator (37°C, 5% CO_2) aufbewahrt. An Tag 2 wurden die Zellen mit Staurosporin (40 nM) stimuliert, um die Expression des 5-HT-Transporters [17] zu steigern. An Tag 3 wurden die Zellen zwei Stunden vor dem Assay aus dem Zellinkubator entnommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt, um das Wachstumsmedium zu äquilibrieren und an den Sauerstoffgehalt der Umgebung anzupassen. Anschließend wurde das Wachstumsmedium durch 200 μl Assaypuffer (25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2,5 mM CaCl_2 ; 1,2 mM MgSO_4 ; 2 mg/ml Glucose (pH-Wert 7,4, 37°C)) ersetzt, der 0,2 mg/ml Ascorbinsäure und 10 μM Pargylin enthielt. Eine Stammlösung von Paroxetin (AHR-4389-1) wurde in DMSO hergestellt (10 mM) und in Triplikat-Wells gegeben, die Zellen für die endgültige Testkonzentration von 1 μM enthielten. Die Daten dieser Wells dienten dazu, die nicht-spezifische 5-HT-Aufnahme (minimale 5-HT-Aufnahme) zu definieren. Die Testverbindungen wurden in DMSO hergestellt (10 mM) und entsprechend dem Testbereich (1 bis 1.000 nM) im Assaypuffer verdünnt. 25 μl des Assaypuffers (maximale 5-HT-Aufnahme) oder der Testverbindung wurden direkt in die Triplikat-Wells gegeben, die Zellen in 200 μl Assaypuffer enthielten. Die Zellen wurden 10 Minuten mit der Verbindung inkubiert (37°C). Zur Einleitung der Reaktion wurde [^3H]Hydroxytryptamin-creatininsulfat, das im Assaypuffer verdünnt war, in aliquoten Teilen zu 25 μl in jedes Well gegeben, um die endgültige Testkonzentration von 15 nM zu erhalten. Die Zellen wurden mit dem Reaktionsgemisch 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Die 5-HT-Aufnahmereaktion wurde dadurch beendet, dass der Überstand des Assaypuffers abgegossen wurde. Die Platten wurden zweimal mit 200 μl Assaypuffer gewaschen (37°C), um den freien Radioliganden zu entfernen. Die Platten wurden dann umgedreht, 2 Minuten trocknen gelassen, erneut umgedreht und weitere 10 Minuten an der Luft getrocknet. Die Zellen wurden danach in 25 μl 0,25 N NaOH-Lösung (4°C) lysiert, auf einem Schütteltisch platziert und 5 Minuten kräftig geschüttelt. Nach der Zelllyse wurden den Wells 75 μl Szintillationscocktail zugesetzt; die Platten wurden mit Abdeckfolie versiegelt und für mindestens 10 Minuten wieder auf den Schütteltisch gestellt. Die Platten wurden in einem Wallac-Microbeta-Zähler (PerkinElmer) gezählt, um die cpm-Rohdaten zu erfassen.

Auswertung der Ergebnisse

[0543] Bei jedem Versuch wurde ein Datenstrom von cpm-Daten, die vom Wallac-Microbeta-Zähler erfasst worden waren, in eine Microsoft-Excel-Statistik-Software heruntergeladen. Die Berechnungen der EC_{50} -Werte erfolgten mit dem für das Dosis-Wirkungs-Verhältnis ausgelegte Logistik-Programm mit Transformation beider Seiten, das vom Wyeth Biometrics Department geschrieben worden war. Das Statistik-Programm verwendet die cpm-Mittelwerte derjenigen Wells, die die maximale Bindung bzw. Aufnahme (Assaypuffer) repräsentieren, sowie die cpm-Mittelwerte derjenigen Wells, die die minimale Bindung bzw. Aufnahme ((1 μM Desipramin (hNET) bzw. 1 μM Paroxetin (hSERT)) repräsentieren. Die Berechnung des EC_{50} -Werts wurde im logarithmischen Maßstab vervollständigt und die Linie wurde zwischen den maximalen und minimalen Bindungs- bzw. Aufnahmewerten eingepasst. Alle Darstellungen graphischer Daten wurden dadurch erzeugt, dass jeder Datenpunkt auf den prozentualen Mittelwert normiert wurde, der auf die maximalen und minimalen Bindungs- bzw. Aufnahmewerte bezogen war. Die bei vielen Versuchen erfassten EC_{50} -Werte wurden berechnet, indem die Rohdaten jedes Versuchs zusammengefasst und die zusammengefassten Daten als ein Versuch analysiert

wurden wurden.

[0544] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Beispiel	% Hemmung bei 1 μ M (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
1	93	18
23	85	350
24	85	150
27	82	470
28	80	
46	44	
70	8	
71	25	
92	13	
104	3	
108	0	
111	-3	
115	-10	
135	65	635
136	62	1000
137	41	
138	44	
139	45	
140	52	870
147	13	
148	32	
149	31	
150	18	
151	12	
152	1	
153	2	
157	54	
158	57	
160	50	
161	70	220
162	78	410
163	17	
164	56	
165	13	
166	48	
167	25	
168	66	180
169	69	850
170	19	

171	32	
172	55	
173	35	
174	2	
175	20	
176	28	
177	54	
178	33	
179	27	
180	47	
181	31	
182	43	
183	16	
184	40	
185	27	
243	91	
244	15,6	
245	88	
246	7,4	
247	49	
248	7	
249	32	
250	15	
251	47	
252	35	
253	19	
254	29	
255	70,7% bei 10 µM	
256	72,8% bei 10 µM	
257	17	
263	31	
264	89	
265	44	
266	91	
267	89	
268	84	
283	70,7	
285	20	
286	78,6	
287	60,8	
288	77,6	
289	34	
290	36	
291	40	
292	89	

293	96	
294	27,2% bei 10 µM	
295	2,0% bei 10 µM	
296	13	
297	4	
298	91	
299	95	
300	38	
301	23	
302	50	
304	41	
306	47,5	
307	44,5% bei 10 µM	
308	35,9% bei 10 µM	
309	19,7	
311	86,2	
312	57,3	
313	57,3	
322	97,2	
323	95,8	
324	98,4	
325	93,9	
326	99,7	
347	92	
348	91	
349	82	
350	79	
351	61	
352	68	
357	87	
358	73	
362	51	
363	42	
364		
367	94	
368	93	
369	90	
370	79	
371	78	
372	37	
373	90	
389	16	
390	6	
391	30	
392	68	

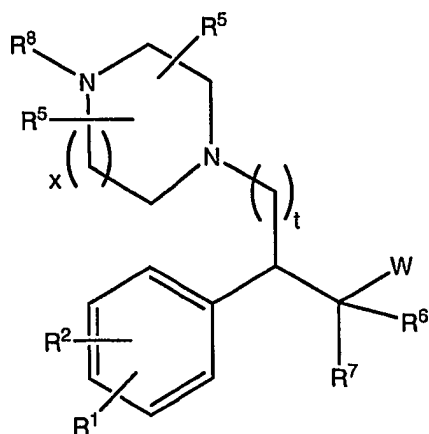
393	59	
394	35	
395	92	
396	33	
397		
399	17	
400	38	
401	25	
402	42	
403	48	
404	42	
405	27	
406	22	
407	12	
408		398
409	62	
410	51	
411		483
412		138
413	76	
414	96	
415	84	
416	91	
417	78	
418	71	
419	46	
420	68	
421	59	
422	20	
423	79	
424	75	
425	80	
426	84	
427	33	
432	64	
433	49	
434	34	
435	85	
436	63	
437	38	
438	69	
439	79	
440	28	
441	33	
442	57	

443	90	
444	98	
445	22	
446	69	
447	97	
448	78	
449	88	
452	35	
453	82	
454	99	
455	99	
456	90	
457	77	
459	58	
460	82	
462	47	
463	69	
464	33	
465		
466	20	
468	0	
469	12	
470	14	

[0545] Wenn hierin Bereiche für physikalische Eigenschaften wie beispielsweise das Molekulargewicht oder für chemische Eigenschaften wie beispielsweise chemische Formeln verwendet werden, sollen alle Kombinationen und Unterkombinationen von Bereich-spezifischen Ausführungen darin umfasst sein.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



I

oder ein pharmazeutisches Salz davon;

in der:

W H oder OR⁹ ist;

R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthyl-

methoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy, Alkylaminocarbonyl oder Amino ist;
wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyl, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino und Phenylaminocarbonyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^2 substituiert sind;

R^2 H oder ein oder zwei Substituenten ist, die gleich oder unterschiedlich sind, ausgewählt aus OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkyl, Sulfonyl oder Sulfonamido;

R^5 H, (C_1-C_6) -Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R^6 und R^7 unabhängig (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl sind;

oder R^6 und R^7 zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können;

wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom des R^6 und R^7 gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann;

wobei R^6 und R^7 gegebenenfalls mit R^5 oder OH substituiert sein können;

wobei R^6 und R^7 einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffen bilden können, der auf einen Cycloalkylring mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen fusioniert ist;

R^8 H, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^1 substituiert), Phenyl- (C_2-C_6) -alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R^1 substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R^1 substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF_3 , Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF_3 , Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;

oder R^5 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R^8 angelagert ist, einen Ring bilden, der gegebenenfalls mit R^5 substituiert ist;

R^9 H, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkyl-C(=O) ist;

t 1, 2 oder 3 ist und

x 0, 1 oder 2 ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie angelagert sind, einen Ring mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffen bilden.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, in der R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie angelagert sind, einen Cyclohexylring bilden.

4. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der R^1 aus Trifluormethoxy; Thienyl; Phenoxy; Phenylethoxy; Naphthyl; Naphthylmethoxy; Naphthylethoxy; Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen; Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen; Phenyl, das gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Methylendioxy, Nitril, Nitro, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethoxy und Trifluormethyl ausgewählt sind; oder Benzyloxy, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Trifluormethyl ausgewählt sind, ausgewählt ist.

5. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in der R^2 Wasserstoff, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy ist.

6. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in der R^8 H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, Benzyl, Phenyl- (C_2-C_6) -alkyl und Cycloalkylmethyl ist.

7. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, in der W OH ist.

8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, in der jedes R^5 unabhängig aus H und Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist.

9. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8, in der x 1 ist.

10. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8, in der t 1 ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, in der:

W H oder OR⁹ ist;

R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino, Phenylaminocarbonyl, Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl, Sulfonamido, Alkanoyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylaminocarbonyl oder Amino ist;

wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy, Naphthylethoxy, Phenylcarbonylamino und Phenylaminocarbonyl gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl oder Sulfonamido ist;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden;

R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;

oder R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring bilden, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist;

R⁹ H ist;

t 1 oder 2 ist und

x 1 oder 2 ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, in der:

W OR⁹ ist;

R¹ Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy oder Naphthylethoxy ist; wobei das Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Benzyloxy, Phenoxy, Naphthyloxy, Phenylethoxy, Phenoxyethoxy, Naphthylmethoxy und Naphthylethoxy gegebenenfalls mit einem oder mehreren R² substituiert sind;

R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkanoyloxy, Methylendioxy, Trifluormethoxy, Nitril, Nitro, Alkenyl, Alkynyl, Sulfonyl oder Sulfonamido ist;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden;

R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;

R⁹ H ist;

t 1 ist und

x 1 ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, in der:

W OR⁹ ist;

R¹ Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl oder Alkynyl ist;

R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl ist;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden;

R⁸ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, Benzyl (gegebenenfalls mit Benzyloxy oder Phenoxy substituiert), Naphthylmethyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Phenyl-(C₂-C₆)-alkyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren R¹ substituiert), Heteroarylmethyl (gegebenenfalls mit R¹ substituiert), Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann und wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH, CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann), Cycloalkenylmethyl (wobei ein beliebiges Kohlenstoffatom gegebenenfalls durch N, S oder O ersetzt sein kann oder wobei das Cycloalkylmethyl gegebenenfalls mit OH,

CF₃, Halogen, Alkoxy, Alkyl, Benzyloxy oder Alkanoyloxy substituiert sein kann) ist;
 oder R⁵ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das R⁸ angelagert ist, einen Ring bilden, der gegebenenfalls mit R⁵ substituiert ist;

R⁹ H ist;

t 1 ist und

x 1 ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, in der:

W OR⁹ ist;

R¹ Trifluormethoxy, Nitril, Alkenyl oder Alkynyl ist;

R² R¹, H, OH, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl ist;

R⁵ H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl ist;

R⁶ und R⁷ zusammen einen Ring mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden;

R⁸ H oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;

R⁹ H ist;

t 1 ist und

x 1 ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung eine der folgenden ist:

1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-{2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}cyclobutanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclobutanol;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}cyclohexanol;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol;
 1-{1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclobutanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Difluor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-2-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Aminopiperidin-1-yl)-1-(3',4'-dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Cyanophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-vinylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;

1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-thien-3-ylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(2'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclobutanol;
 1-[(1S)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-2-Piperazin-1-yl-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(6-Methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[6-Methoxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[6-Methoxy-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-bromophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]benzonitril;
 2-(Benzyloxy)-5-[1-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzonitril;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[cis-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 4'-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-1,1'-biphenyl-2-carbonitril;
 1-[1-(2',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]ethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3',4'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3',5'-Dichlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Ethynylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-prop-1-ynylphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclobutanol;
 1-[2-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclobutanol;
 1-[1-(4-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(Cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(3-phenoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol;

1-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxy)-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[4-(3-Phenylbutyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3S)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-(3-Phenoxyphenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[4-[(1S)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[4-[(1R)-1-Phenylethyl]piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3-Methylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-[(3R)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(1-Naphthyl)oxy]phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-brom-5-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3,5-dibromphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 (3R)-3-Methyl-1-[2-piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 (3R)-3-Methyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 2,2-Dimethyl-1-[2-piperazin-1-yl]-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 2,2-Dimethyl-1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[3-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl]cyclopentanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1-naphthyl)oxy]phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-piperazin-1-ylethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol;
 4-[1-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-(trifluormethoxy)phenol;
 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Ethoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-Isobutoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(2-Phenylethyl)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethyl)phenyl]ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1S)-1-[4-(Benzyloxyphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[(1R)-1-[4-(Benzyloxyphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-fluorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Fluor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-[3-Fluor-4-[[4-methylbenzyl]oxy]phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[3-Fluor-4-[[4-methylbenzyl]oxy]phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[4-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Chlor-4-[[3-(trifluormethyl)benzyl]oxy]phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-[4-[[4-Brom-2-fluorbenzyl]oxy]-3-chlorophenyl]-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-[4-[[4-Brom-2-fluorbenzyl]oxy]-3-chlorophenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;

1-{1-[3-Chlor-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{1-[4-(2-Naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{3-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{3-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-Piperazin-1-yl-1-(4-{2-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-(4-{2-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[3-Methoxy-4-(2-naphthylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[(4-Brom-2-fluorbenzyl)oxy]-3-methoxyphenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Methoxy-4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)-2-piperazin-1-ylethyl]cyclohexanol;
 1-[1-(3-Methoxy-4-{4-(trifluormethyl)benzyl}oxy}phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-[1-[3-Chlor-4-(2-phenylethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{3-Chlor-4-[(3-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{3-Chlor-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-{1-[4-(2-Phenylethoxy)phenyl]-2-piperazin-1-ylethyl}cyclohexanol;
 1-{2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(2-phenylethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol;
 1-(1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(1-{4-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]phenyl}-2-piperazin-1-ylethyl)cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[2-(1-naphthyl)ethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol;
 1-[1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]phenyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1R)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol;
 1-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-{4-[(1S)-1-phenylethoxy]phenyl}ethyl)cyclohexanol oder
 ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, einschließlich des Dihydrochlorids.

16. Verbindung, bei der es sich um

1-[1-[4-(Cyclohexylmethoxy)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]cyclohexanol oder
 1-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}cyclohexanol oder
 ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon handelt.

17. Zusammensetzung, umfassend:

- a. mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und
- b. mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff.

18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern eines Leidens, das durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert wird, in einem Probanden.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Leiden, das durch Monoamin-Wiederaufnahme gebessert wird, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus vasomotorischen Symptomen, sexueller Dysfunktion, Erkrankungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, chronischem Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgiesyndrom, Erkrankungen des Nervensystems und Kombinationen davon oder majorer Depression, vasomotorischen Symptomen, Stress- und Drang-Harninkontinenz, Fibromyalgie, Schmerz, diabetischer Neuropathie und Kombinationen davon besteht.

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern mindestens eines vasomotorischen Symptoms in einem Probanden.

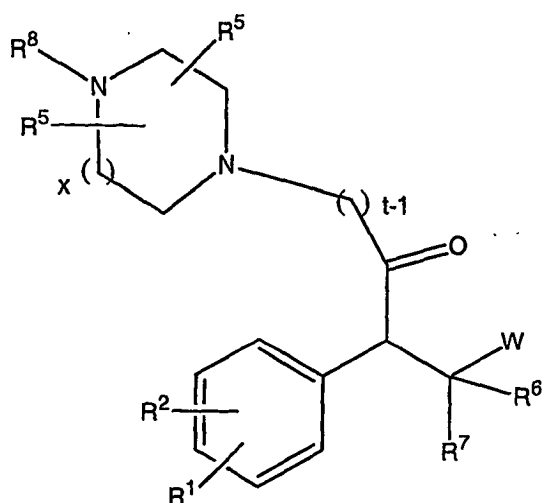
21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern mindestens einer Depressionserkrankung in einem Probanden.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern mindestens einer sexuellen Dysfunktion in einem Probanden.

23. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln oder Verhindern von Schmerz, einer Erkrankung des Magen-Darm- oder Urogenitaltrakts, chronischem Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgiesyndrom in einem Probanden.

24. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, das eines der folgenden umfasst:

a) Reduzieren einer Verbindung der Formel



in der R^1 , R^2 , R^{5-8} , x , t und W wie in Anspruch 1 definiert sind, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten; falls erforderlich, etwaige reaktionsfähige Gruppen oder Stellen während der Reaktion durch eine Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen geschützt werden und danach entfernt werden;

oder

b) Alkylieren einer Verbindung der Formel I, in der R^8 Wasserstoff ist, mit einem Alkylierungsmittel, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R^8 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit Ausnahme von Wasserstoff;

oder

c) Umwandeln einer Verbindung der Formel I mit einer reaktionsfähigen Substituentengruppe in eine Verbindung der Formel I mit einer anderen Substituentengruppe

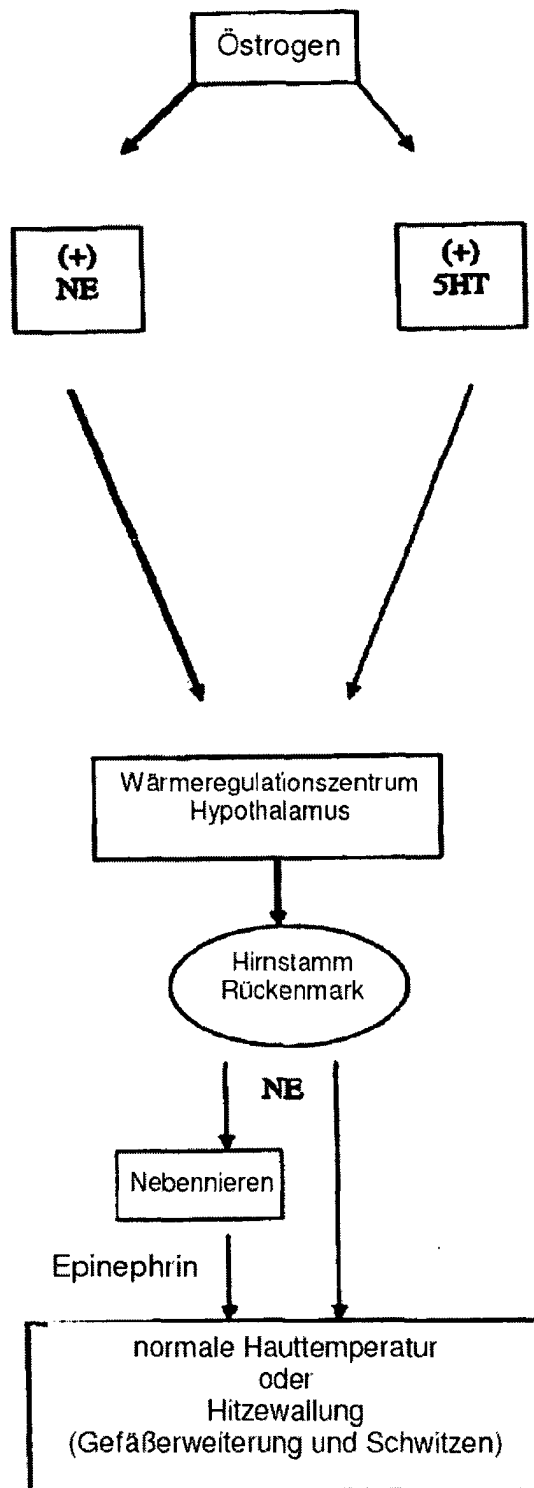
oder

d) Umwandeln einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder umgekehrt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1



FIGUR 2

