



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 30 297 T2 2006.02.02

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 924 205 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 30 297.4

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 310 223.7

(96) Europäischer Anmeldetag: 14.12.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 23.06.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.05.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 02.02.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 295/10 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

C07C 45/40 (2006.01)

C07C 49/563 (2006.01)

C07C 49/583 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

69722 P 16.12.1997 US

69791 P 16.12.1997 US

89589 P 17.06.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Vonnemann, Kloiber & Kollegen, 80796 München

(72) Erfinder:

Kohlman, Timothy Daniel, Indianapolis, Indiana  
46254, US; Xu, Yao-Chang, Fishers, Indiana 46038,  
US; Godfrey, Alexander Glenn, Greenwood,  
Indiana 46142, US; O'Toole, John Cunningham,  
Indianapolis, Indiana 46221, US; Zhang, Tony  
Yantao, Indianapolis, Indiana 46236, US

(54) Bezeichnung: Arylpiperazine die Wirkung auf den Serotonin 1a Rezeptor haben

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Gebiete der Pharmakologie und medizinischen Chemie und liefert neue Pharmazeutika, die für die Behandlung von Krankheiten verwendbar sind, welche hervorgerufen werden oder beeinträchtigt werden durch Störungen der Serotonin-beeinträchtigten neurologischen Systeme, insbesondere jene, die auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bezogen sind.

**[0002]** Pharmazeutische Forscher haben in den letzten Jahren herausgefunden, dass Neuronen des Gehirns, welche Monoamine enthalten, von extremer Bedeutung in einer großen Vielzahl physiologischer Vorgänge sind, welche stark viele physiologische und persönlichkeitsbeeinträchtigende Vorgänge ebenfalls beeinflussen. Insbesondere wurde gefunden, dass Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) ein Schlüssel zu einer großen Vielzahl von Vorgängen ist, welche sowohl physiologische als auch psychologische Funktionen beeinträchtigen. Medikamente, welche die Funktion von Serotonin in dem Gehirn beeinflussen, sind folglich von großer Bedeutung und werden jetzt für eine überraschend große Anzahl verschiedener Therapien verwendet.

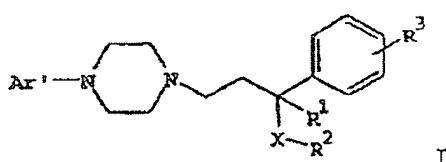
**[0003]** Die frühen Generationen von Serotonin-beeinträchtigenden Medikamenten neigten dazu, eine Vielzahl unterschiedlicher physiologischer Funktionen, betrachtet sowohl von den mechanistischen als auch therapeutischen Gesichtspunkten zu haben. Kürzlich ist es möglich geworden, die Funktion von Medikamenten bei individuellen Rezeptoren *in vitro* oder *ex vivo* zu untersuchen und es ist auch bemerkt worden, dass therapeutische Mittel mit einem einzigen Wirkungsmechanismus oft vorteilhaft für den Patienten sind. Entsprechend ist es das Forschungsziel jetzt, nicht nur Mittel zu entdecken, welche nur Funktionen von Serotonin beeinträchtigen, sondern Mittel, welche nur eine einzige Funktion von Serotonin an einem einzigen identifizierbaren Rezeptor beeinträchtigen.

**[0004]** GB-A-2303303 offenbart ein Verfahren zum Vermindern der Nebenwirkungen von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, welche verwendet werden, um Depression zu behandeln durch Verabreichen eines 5-HT<sub>1A</sub> oder 5-HT<sub>2</sub> Antagonisten.

**[0005]** Die vorliegende Erfindung liefert Verbindungen, welche hochselektive Aktivität als Antagonisten von Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor haben.

**[0006]** Die vorliegende Erfindung ergibt eine Reihe neuer Arylpiperazin-Verbindungen, Verfahren zu deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke und pharmazeutische Zusammensetzungen, wobei die Verbindungen bequem verabreicht werden können.

**[0007]** Die Erfindung ergibt auch Verfahren zum Antagonisieren des 5-HT-1<sub>A</sub>-Rezeptors und therapeutische Verfahren, welche auf deren Wirkung auf den 5HT-1<sub>A</sub>-Rezeptor bezogen sind. Solche Behandlungsverfahren schließen insbesondere Verfahren zum Erleichtern der Symptome ein, die durch Entzug oder teilweisen Entzug vom Tabak- oder Nikotingebräuch herrühren, umfassend die Verabreichung an einen Patienten bei Bedarf solch einer Behandlung von einer Verbindung von Formel I



wobei

Ar' ein mono- oder bizyklischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit ein bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

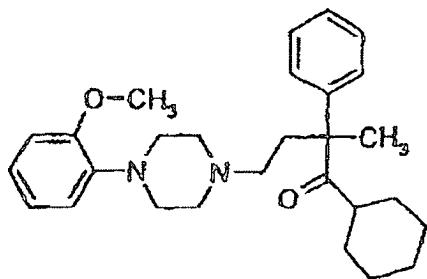
X-(C=O)- ist;

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Racemat, optisches Isomer oder Solvat davon.

**[0008]** Weiterhin umfassen solche therapeutische Verfahren zur Behandlung von Angst, Depression, erhöhte Anspannung, kognitive Störungen, Psychose, Schlafstörungen, Magenbeweglichkeitsstörungen, sexuelle Störungen, Gehirntrauma, Gedächtnisverlust, Essstörungen und Fettleibigkeit, Substanzmissbrauch, Zwangsnurose (obsessive-compulsive disease, OCD), panische Störungen und Migräne.

**[0009]** Ein weiteres Behandlungsverfahren, das durch die vorliegende Erfindung geliefert wird, ist ein Verfahren zum Potenzieren der Wirkung eines Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitors, umfassend die Verabreichung an einen Patienten von einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel I in Kombination mit dem Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor.

**[0010]** Spezifischer liefert die vorliegende Erfindung Verbindungen von Formel Ia;



Formel Ia

oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

**[0011]** Die Verbindungen von Formel Ia sind in dem Bereich der Verbindungen von Formel I eingeschlossen und daher für Verfahren verwendbar, die hier für Formel I beschrieben sind. Zum Beispiel ergibt die vorliegende Erfindung Verfahren zum Antagonisieren des 5HT-1<sub>A</sub> und therapeutische Verfahren, welche auf deren Wirkung auf den 5HT-1<sub>A</sub>-Rezeptor bezogen sind. Solche Behandlungsverfahren umfassen insbesondere Verfahren zum Erleichtern der Symptome, die durch Entzug oder teilweisen Entzug von dem Gebrauch von Tabak oder Nikotin hervorgerufen werden, umfassend die Verabreichung an einen Patienten bei Bedarf einer solchen Behandlung von einer effektiven Menge einer Verbindung von Formel Ia.

**[0012]** Weiterhin umfassen solche therapeutische Verfahren zur Behandlung von Angst, Depression, erhöhte Anspannung, kognitive Störungen, Psychose, Schlafstörungen, Magenbeweglichkeitsstörungen, sexuelle Störungen, Gehirntrauma, Gedächtnisverlust, Essstörungen und Fettleibigkeit, Substanzmissbrauch, Zwangsnurose (obsessive-compulsive disease, OCD), panische Störungen und Migräne.

**[0013]** Zusätzlich ergibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Potenzieren der Wirkung eines Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitors, umfassend die Verabreichung an einen Patienten von einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel Ia in Kombination mit dem Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor.

**[0014]** Die Erfindung liefert ferner ein Verfahren zum Unterstützen eines Patienten beim Aufhören oder Verminderung von deren Gebrauch von Tabak oder Nikotin, umfassend die Verabreichung an einen Patienten von einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder der Formel Ia.

**[0015]** Die Erfindung schließt auch neue Verfahren für die Synthese der Verbindungen von Formel I und Formel Ia, der Synthese neuer Intermediate davon ein und schließt ferner neue Intermediate an sich ein.

#### Beschreibung von bevorzugten Ausführungen

**[0016]** In dem vorliegenden Dokument werden alle Beschreibungen von Konzentrationen, Mengen, Verhältnissen und dergleichen in Gewichtseinheiten ausgedrückt, sofern nicht anders angegeben. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius.

#### Die Verbindungen

**[0017]** Es wird angenommen, dass die allgemeine Beschreibung der obigen Verbindungen ausreichend ist, um deren Natur dem fachmännischen Leser zu erklären; Aufmerksamkeit auf die folgenden Beispiele wird auch nahegelegt. Etwas zusätzliche Beschreibung wird angegeben werden, um sicherzustellen, dass keine Missverständnisse auftreten.

**[0018]** In der allgemeinen Beschreibung werden die allgemeinen chemischen Ausdrücke alle in deren normalen und gewöhnlichen Bedeutungen verwendet. Zum Beispiel umfassen kleine Alkyl- und Alkoxygruppen wie ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl- und ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxygruppen abhängig von deren Größe die Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Pentyl, 3-Methylbutyl, Hexyl und verzweigte Hexylgruppen und die entsprechenden Alkoxygruppen wie sie durch die individuell benannten Gruppen zugelassen werden können. Wo eine Vielzahl möglicher Substituentengruppen an einer Gruppe zulässig sind, wie eins bis drei Alkyl-, Alkoxy- oder Halogengruppen, zugelassen an einer Ar-Gruppe, wird es von dem Leser verstanden werden, dass nur eine Substitution, welche elektronisch und sterisch geeignet ist, gemeint ist.

**[0019]** Der Ausdruck "Alkenyl" wie hier verwendet, stellt eine ungesättigte verzweigte oder lineare Gruppe dar, die wenigstens eine Doppelbindung hat. Beispiele solcher Gruppen umfassen Reste wie Vinyl, Allyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl sowie Diene und Triene von geraden und verzweigten Ketten.

**[0020]** Der Ausdruck "Alkinyl" bezeichnet solche Reste wie Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl sowie Di- und Triine.

**[0021]** Der Ausdruck " $(C_1$ - $C_6)$ -Alkylthio" definiert eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, die den Rest des Moleküls durch ein Schwefelatom angeheftet sind. Typische ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthiogruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Pentylthio, Hexylthio und dergleichen.

**[0022]** Der Ausdruck " $(C_1$ - $C_6)$ -Alkylhalo" betrifft Alkylsubstituenten mit einem oder mehreren unabhängig ausgewählten Halogenatomen, angeheftet an eines oder mehrere verfügbare Kohlenstoffatome.

**[0023]** Diese Ausdrücke umfassen Chlormethyl, Bromethyl, Trifluorethyl, Trifluormethyl, 3-Brompropyl, 2-Brompropyl, 3-Chlorbutyl, 2,3-Dichlorbutyl, 3-Chlor-2-Brombutyl, Trichlormethyl, Dichlorethyl, 1,4-Dichlorbutyl, 3-Brompentyl, 1,3-Dichlorbutyl, 1,1-Dichlorpropyl und dergleichen. Bevorzugter sind ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylhalogengruppen Trichlormethyl, Trichlorethyl und Trifluormethyl. Das bevorzugteste ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylhalogen ist Trifluormethyl.

**[0024]** Der Ausdruck " $(C_3$ - $C_8)$ -Cycloalkyl" umfasst Gruppen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Der Ausdruck " $(C_3$ - $C_8)$ -Cycloalkyl" umfasst ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl.

**[0025]** Der Ausdruck " $(C_3$ - $C_8)$ -Cycloalkenyl" stellt einen olefinisch ungesättigten Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen dar, einschließlich Gruppen wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl und dergleichen. Der Ausdruck " $(C_3$ - $C_8)$ -Cycloalkenyl" umfasst ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkenyl.

**[0026]** Der Ausdruck "Aryl" stellt Phenyl oder Naphthyl dar.

**[0027]** Der Ausdruck "bizyklisch" stellt entweder einen ungesättigten oder gesättigten stabilen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten oder fusionierten bizyklischen Ring dar. Der bizyklische Ring kann an jedes Kohlenstoffatom geknüpft werden, dass eine stabile Struktur ergibt. Der Ausdruck umfasst aber ist nicht begrenzt auf Naphthyl, Dicyclohexyl, Dicyclohexenyl und dergleichen.

**[0028]** Der Ausdruck, "Mono- oder bizyklischer Heteroarylrest" betrifft Reste, die von monozyklischen oder polazyklischen, aromatischen Kernen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und 1 bis 3 Heteroatome umfassen, die gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Typische heterozyklische Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Indolizinyl, Isoquinolyl, Benzothienyl, Isoindolizinyl, Oxazolyl, Indolyl, Carbazolyl, Norharmanyl, Azaindolyl, Dibenzofuranyl, Thianaphthenyl, Dibenzothiophenyl, Indazolyl, Imidazo(1.2-A)Pyridinyl, Anthranilyl, Purinyl, Pyridinyl, Phenylpyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Quinolinyl.

**[0029]** Die Ausdrücke "Halo" oder "Halid" werden in der obigen Formel verwendet, um Fluor, Chlor, Brom oder Iod zu bezeichnen.

**[0030]** Der Ausdruck "aprotisches Lösungsmittel" betrifft polare Lösungsmittel von moderat hoher dielektrischer Konstante, welche keinen sauren Wasserstoff enthalten. Beispiele von gewöhnlichen aprotischen Lösungsmitteln sind Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid, Sulfolan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Methyl-t-Butylether oder 1,2-Dimethoxyethan.

**[0031]** Der Ausdruck "protisches Lösungsmittel" betrifft ein Lösungsmittel, das Wasserstoff enthält, der an Sauerstoff geknüpft ist und daher bemerkenswert sauer ist. Gewöhnliche protische Lösungsmittel umfassen Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, 2-Propanol und 1-Butanol.

**[0032]** Der Ausdruck "Inertatmosphäre" betrifft Reaktionsbedingungen, unter welchen das Gemisch mit einer Lage Inertgas wie Stickstoff oder Argon bedeckt ist.

**[0033]** Wie hierin verwendet betrifft der Ausdruck "Me" eine -CH<sub>3</sub>-Gruppe und der Ausdruck "Et" betrifft eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe und der Ausdruck "Pr" betrifft eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe.

**[0034]** Wie hier verwendet betrifft der Ausdruck "Stereoisomer" eine Verbindung, die aus denselben Atomen, gebunden durch dieselben Bindungen aufgebaut ist aber mit verschiedenen dreidimensionalen Strukturen, welche nicht austauschbar sind. Die dreidimensionalen Strukturen werden Konfigurationen genannt. Wie hierin verwendet, betrifft der Ausdruck "Enantiomer" zwei Stereoisomere, deren Moleküle nicht übereinanderlegbare Spiegelbilder sind. Wie hierin verwendet ist der Ausdruck "optisches Isomer" äquivalent zu dem Ausdruck "Enantiomer". Die Ausdrücke "Racemat", "racemisches Gemisch" oder "racemische Modifikation" betreffen ein Gemisch von gleichen Teilen von Enantiomeren. Der Ausdruck "chirales Zentrum" betrifft ein Kohlenstoffatom, an welches vier unterschiedliche Gruppen geknüpft sind.

**[0035]** Der Ausdruck "enantiomere Anreicherung" wie hierin verwendet, betrifft die menge eines Enantiomer verglichen mit dem anderen. Ein bequemes Verfahren zum Ausdrücken der enantiomeren Anreicherung, die erzielt wird, ist das Konzept des Enantiomerüberschusses oder "ee", welches unter Verwendung der folgenden Gleichung gefunden wird:

$$\text{ee} = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

worin E<sup>1</sup> die Menge des ersten Enantiomers und E<sup>2</sup> die Menge des zweiten Enantiomers ist. Wenn das Anfangsverhältnis der beiden Enantiomere 50:50 ist, wie es in einem racemischen Gemisch vorliegt, und eine ausreichende enantiomere Anreicherung, um ein Endverhältnis von 50:30 zu erzeugen, erreicht wird, ist der ee im Hinblick auf das erste Enantiomer daher 25 %. Wenn hingegen das Endverhältnis 90:10 ist, ist der ee im Hinblick auf das erste Enantiomer 80 %. Ein ee von größer als 90 % ist bevorzugt, ein ee von größer als 95 % ist am bevorzugtesten und ein ee von größer als 99 % ist am speziellsten bevorzugt. Enantiomere Anreicherung wird direkt bestimmt durch einen Fachmann unter Verwendung von Standardtechniken und – verfahren wie Gas- oder Hochleistungsflüssigchromatographie mit einer chiralen Säule. Die Wahl der geeigneten chiralen Säule, Elutionsmittel und Bedingungen, die nötig sind, um die Trennung des enantiomeren Paars zu bewirken, liegt gut innerhalb des Könnens eines Fachmanns. Die Enantiomere von Verbindungen von Formel I oder Ia können zusätzlich durch ein Anwendung von Standardtechniken, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, aufgelöst werden, wie jene, die beschrieben sind durch J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Beispiele von Auflösungen umfassen Umkristallisierungstechniken oder chirale Chromatographie.

**[0036]** Die Verbindungen von Formel I und Formel Ia als eine Klasse sind hochaktiv, bedeutend und insbesondere verwendbar bei Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung, aber bestimmte Klassen der Verbindungen sind bevorzugt. Die folgenden Absätze beschreiben solche bevorzugten Klassen. Es wird verstanden werden, dass die bevorzugten Klassen sowohl auf die Behandlungverfahren als auch die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung anwendbar sind.

**[0037]** Der Leser wird verstehen, dass die bevorzugten Klassen von Verbindungen kombiniert werden können, um zusätzliche breitere oder engere Klassen bevorzugter Verbindungen zu bilden.

- a) Ar' ist Phenyl oder Pyridyl;
- b) Ar' ist Naphthyl;
- c) Ar' ist Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Indolyl, Purinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Indolizinyl, Benzofuranyl, Isoquinolyl, Quinolyl, Benzothienyl oder Isoindolizinyl;
- d) Ar' ist optional substituiert mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl;
- e) Ar' ist optional substituiert mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Halogen;
- f) R<sup>1</sup> ist Wasserstoff;
- g) R<sup>1</sup> ist (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy;
- h) R<sup>1</sup> ist (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy;
- i) R<sup>2</sup> ist Phenyl;
- j) R<sup>2</sup> ist (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

- k) R<sup>2</sup> ist (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl;
- l) R<sup>2</sup> ist Cyclohexyl;
- m) R<sup>3</sup> ist (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Halogen;
- n) R<sup>3</sup> ist (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Halogen;
- o) X ist -C=O;
- p) Formel Ia
- q) das Enantiomer von Formel Ia, worin der [α]<sup>D</sup><sub>20</sub> in Methanol (+) ist.

**[0038]** Da die Verbindungen dieser Erfindung basischer Natur sind reagieren sie folglich mit jeder von einer Anzahl von anorganischen oder organischen Säuren von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen. Eingeschlossen in den Bereich der Erfindung sind die Mono- und Di-Salze. Säuren, die gewöhnlich eingesetzt werden, um solche Salze zu bilden, sind anorganische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen und organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Carbonsäure, Succinsäure, Zitronensäure, Benzosäure, Essigsäure und dergleichen. Beispiele von solchen pharmazeutisch verträglichen Salzen sind daher Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfite, Bisulfite, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Format, Isobutyrat, Caproat, Heptanoat, Propiolat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, Butyn-1,4-dioat, Hexyn-1,6-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Dinitrobenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Sulfonat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Lactat, β-Hydroxybutyrat, Glycolat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-Sulfonat, Naphthalin-2-Sulfonat, Mandelat und dergleichen. Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Salze sind Monohydrochlorid, Dihydrochlorid, Monohydrobromid, Dihydrobromid, Formel I/Succinat(1:1), Formel Ia/Succinat (1:1), Formel I/Succinat 2:1, Formel Ia/Succinat 2:1, Phosphat, d-Tartrat, l-Tartrat oder Maleat. Es wird vom Fachmann verstanden, dass Hydrate der freien Base oder der pharmazeutisch verträglichen Salze im Bereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

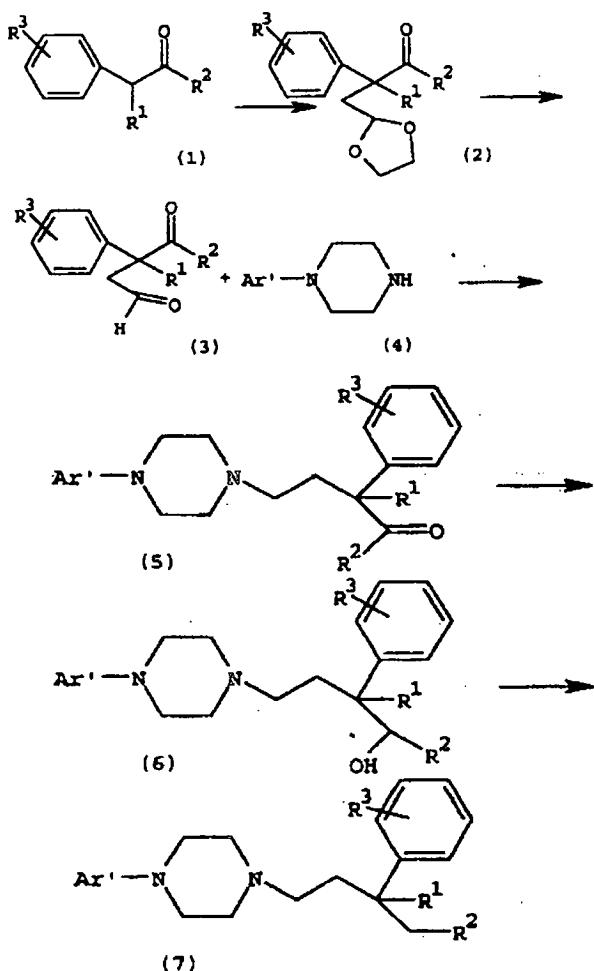
**[0039]** Viele der Verbindungen der Formel I, einschließlich Formel Ia, sind optische Isomere. Zum Beispiel haben die Verbindungen ein asymmetrisches Zentrum (oder chirales Zentrum) am Kohlenstoffatom, an welches R<sup>1</sup> und X angeknüpft sind. Wenn eine Verbindung der vorliegenden Erfindung hingegen ohne Anzeige der asymmetrischen Form genannt ist, sind jede und alle möglichen asymmetrischen Formen gemeint. Die Erfindung ist nicht begrenzt auf irgendein besonderes Isomer sondern umfasst alle möglichen individuellen Isomere und Racemate.

**[0040]** Die Intermediate und Endprodukte können isoliert werden und gereinigt durch konventionelle Techniken wie Reinigung mit Chromatographie unter Verwendung von Silicagel oder Umkristallisation von Kristallisierungen.

**[0041]** Es wird direkt von dem Fachmann verstanden werden, dass die Ausgangsmaterialien, welche nicht beschrieben sind, entweder kommerziell verfügbar sind oder direkt durch bekannte Techniken aus kommerziell verfügbaren Startmaterialien hergestellt werden können. Alle anderen Reagenzien, die verwendet werden, um die Verbindungen der vorliegenden Erfindung herzustellen, sind kommerziell verfügbar.

**[0042]** Die Verbindungen der Erfindung werden allgemein gemäß den folgenden Schemata hergestellt.

Schema I



**[0043]** Startmaterial (1) wird mit einer Base behandelt, vorzugsweise Kalium-tert.-Butoxid, gefolgt von Alkylierung mit 2-Brommethyl-1,3-dioxolan. Andere geeignete Basen umfassen Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat und dergleichen.

**[0044]** Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid bei einer Temperatur von 15°C auf Rückfluss mit einer Temperatur von 45–55°C am bevorzugtesten durchgeführt und ist im Wesentlichen vollständig in 1 bis 24 Stunden, um Zwischenprodukt (2) herzustellen.

**[0045]** Die Behandlung von (2) mit Säure wie Salzsäure oder p-Toluolsulfonsäure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel erzielt Aldehyd (3). Allgemein wird die Reaktion in einem protischen Lösungsmittel durchgeführt wie einem Gemisch von wässriger Säure und Aceton, bei Temperaturen von etwa 5 bis 75°C, bevorzugt bei Raumtemperatur.

**[0046]** Aldehyd (3) wird mit dem gewünschten Arylpiperidin (4) durch reduktive Aminierung gekoppelt, um (5) herzustellen. Die Reaktion wird bevorzugt bei Umgebungstemperatur in einem nichtreaktiven Lösungsmittel wie Dichlorethan oder Methylenchlorid in der Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid durchgeführt und ist im Wesentlichen in ein bis 24 Stunden vollständig. Siehe zum Beispiel A.F. Abdel-Magid, et al., J. Org. Chem., 61, 3849 (1996).

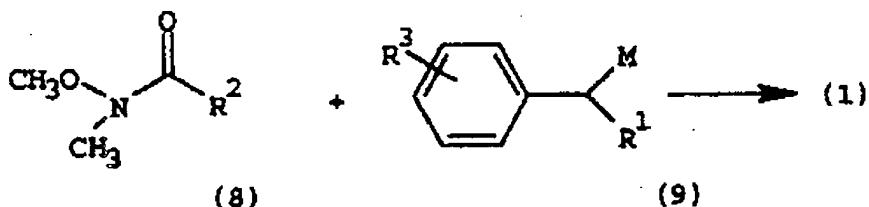
**[0047]** Die Reduktion (5) wird direkt erreicht unter Verwendung eines Reagenzes wie Natriumborhydrid oder vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, um die Hydroxyverbindung (6) herzustellen. Die Reaktion wird bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen von –20°C bis 0°C durchgeführt.

**[0048]** Die weitere Reduktion von (6), um Produkt (7) zu erzielen, kann erzielt werden durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel wie Triethylsilan oder Bortrifluorid (wenn R<sup>2</sup> Phenyl oder substituiertes Phenyl ist) oder durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure in einem aprotischen Lösungsmittel

wie Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur, um die Doppelbindung zu bilden, gefolgt von Hydrierung mit zum Beispiel Wasserstoff und Palladium auf Kohlenstoff.

**[0049]** Ausgangsmaterial (1) ist entweder kommerziell verfügbar oder kann hergestellt werden durch Kuppeln von (8) [siehe Nahm und Weinreb, Tetrahedron Lett., 22, 3815, (1981)] und (9) wie in Schema II hierunter beschrieben.

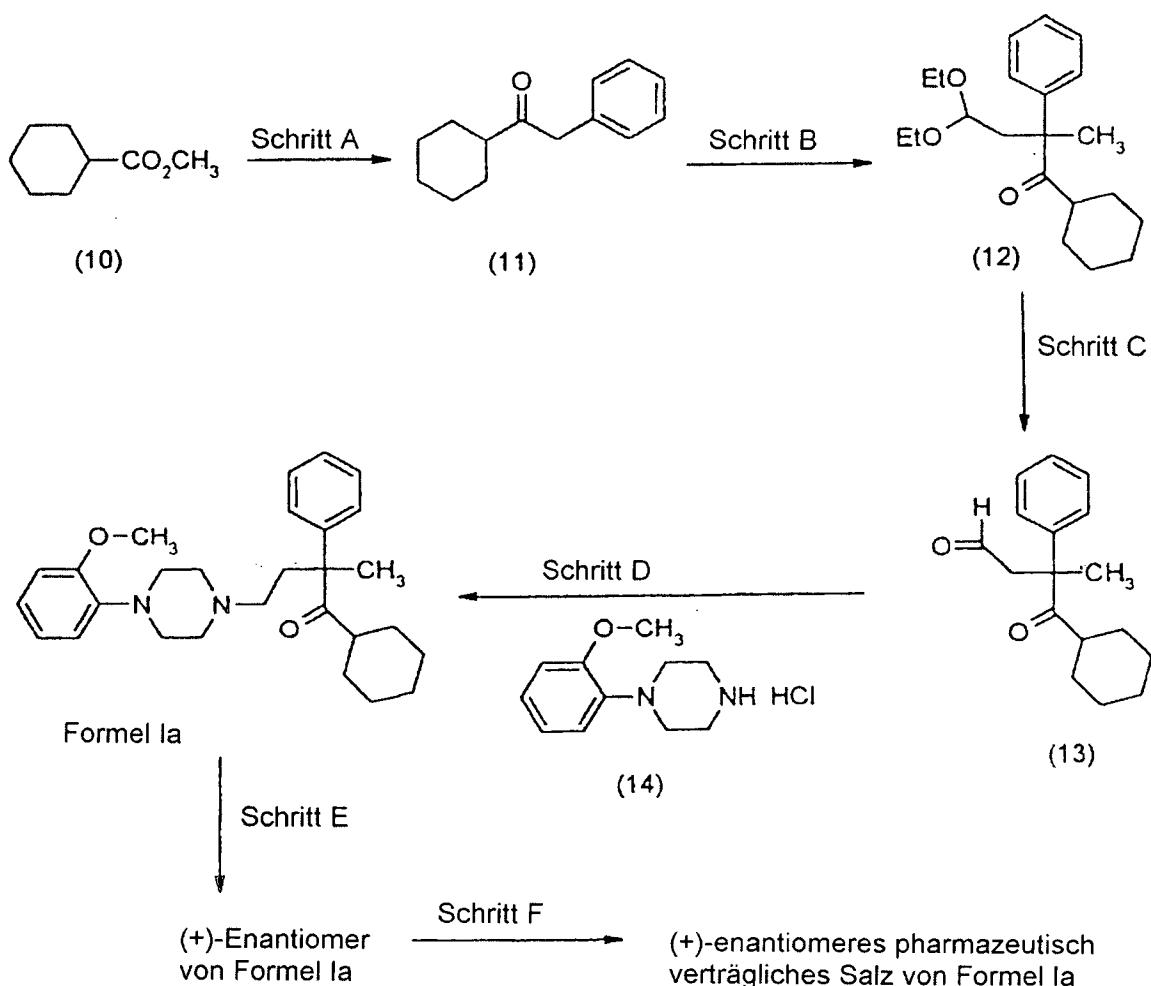
Schema II



**[0050]** M ist ein Metallsalz wie Lithium- oder Magnesiumhalid. Die Reaktion wird vorzugsweise unter einer Inertatmosphäre, vorzugsweise Stickstoff in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

**[0051]** Spezifischer können die Verbindungen von Formel Ia gemäß dem Verfahren hergestellt werden, das in Schema III beschrieben ist. Alle Substituenten, sofern nicht anders angezeigt, sind oben definiert. Die Mittel und Ausgangsmaterialien sind dem Fachmann direkt verfügbar.

Schema III



**[0052]** In Schema III, Schritt A, wird der Ester mit Struktur (10) behandelt mit Benzylmagnesiumchlorid oder Benzylmagnesiumbromid unter Standardbedingungen, die wohlbekannt sind im Stand der Technik, um das

Keton mit Struktur (11) zu ergeben. Zum Beispiel werden etwa 1,05 bis etwa 1,1 Äquivalente eines geeigneten Amins wie Dimethylamin in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (gekühlt auf etwa -5°C) unter einer Inertatmosphäre gelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1,0 Äquivalente des Esters (10) werden unter Röhren zugegeben. Dann werden annähernd 1,0 bis 1,05 Äquivalente Benzylmagnesiumchlorid langsam in die Lösung unter Erhalten der Temperatur bei etwa 15–20°C mit einem Kühlbad während der Zugabe zugegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktion bei Raumtemperatur für etwa 1 bis 2 Stunden gerührt und dann auf weniger als 0°C gekühlt und dann vorsichtig mit einer geeigneten Säure wie HCl abgeschreckt. Die abgeschreckte Reaktion wird dann extrahiert mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie tert.-Butylmethylether (hiernach bezeichnet als MTBE), die organischen Lagen werden kombiniert, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert, um Keton (11) zu ergeben. Keton (11) kann durch im Stand der Technik wohlbekannte Techniken gereinigt werden wie Blitzchromatographie auf Silicagel mit einem geeigneten Elutionsmittel wie Ethylacetat/Hexan, um das gereinigte Material zu ergeben. Alternativ kann das Rohketon (11) zu Schritt B überführt werden.

**[0053]** In Schema III, Schritt B, wird Keton (11) alkyliert mit Bromacetaldehyd-Diethylacetal und dann Iodmethan unter Bedingungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, um die Verbindung mit Struktur (12) zu ergeben. Zum Beispiel wird Keton (11) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Methylsulfoxid gelöst und behandelt mit etwa 1,05 bis etwa 1,1 Äquivalenten einer geeigneten Base wie Kalium-tert.-Butoxid. Die Reaktion wird gerührt für etwa 15 bis 30 Minuten und etwa 1,0 bis 1,05 Äquivalente Bromacetaldehyddiethylacetal werden tropfenweise zu der Reaktion zugegeben. Ein gewöhnlicher Fachmann wird direkt wissen, dass Bromacetaldehyddimethylacetal, Bromacetaldehydethylenacetal und dergleichen anstelle des entsprechenden Diethylacetals verwendet werden können. Das Reaktionsgemisch wird dann geheizt auf etwa 50°C für etwa 2 bis 2,5 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird dann gekühlt mit einem Eis-/Wasserbad und etwa 2,2 Äquivalente einer geeigneten Base wie Kalium-tert.-Butoxid werden zugegeben. Man lässt die Reaktion für etwa 15 bis 30 Minuten mit fortgesetztem Kühlen röhren und dann werden etwa 1,5 bis etwa 1,8 Äquivalente Iodmethan tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch zugegeben unter Halten der Temperatur des Reaktionsgemisches unter 41°C, vorzugsweise unter 21°C. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt für etwa 1 bis 4 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird dann aufgeteilt zwischen Wasser und einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie MTBE. Die Lagen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesium getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um Verbindung (12) zu ergeben.

**[0054]** In Schema III, Schritt C, wird Verbindung (12) hydrolysiert unter sauren Bedingungen, um Aldehyd (13) in analoger Weise zu dem in Schema 1 beschriebenen Verfahren zu ergeben. Spezifischer wird zum Beispiel Verbindung (12) gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Aceton und behandelt mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure. Das Reaktionsgemisch wird gerührt für etwa 1 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird extrahiert mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Methylenchlorid, die organischen Extrakte werden kombiniert, gewaschen mit Salzlösung, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um Aldehyd (13) zu ergeben. Aldehyd (13) kann gereinigt werden durch im Stand der Technik wohlbekannte Techniken wie Blitzchromatographie auf Silicagel mit einem geeigneten Elutionsmittel wie Ethylacetat/Hexan. Alternativ kann Rohaldehyd (13) direkt im Schritt D verwendet werden.

**[0055]** In Schema III, Schritt D, wird Aldehyd (13) reduktiv unter im Stand der Technik wohlbekannten Bedingungen aminiert mit Piperazin (14), um die Verbindung von Formel Ia in einer analogen Weise zu dem in Schema I beschriebenen Verfahren zu ergeben. Spezifischer wird zum Beispiel Aldehyd (13) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung werden etwa 1,1 Äquivalente von Piperazin (14) zugegeben. Essigsäure kann optional zugegeben werden, um das Lösen des Piperazins (14) zu unterstützen. Dann werden etwa 1,2 bis 1,3 Äquivalente Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur für etwa 3 bis 5 Stunden gerührt. Die Reaktion wird dann durch Zugabe einer geeigneten Base wie wässrigem Natriumhydroxid abgeschreckt, um einen pH von etwa 10 bis etwa 12 zu ergeben. Die abgeschreckte Reaktion wird dann extrahiert mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid. Die organischen Extrakte werden kombiniert, gewaschen mit Salzlösung, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um die Verbindung von Formel Ia zu ergeben. Dieses Material kann dann durch im Stand der Technik wohlbekannte Techniken gereinigt werden wie Blitzchromatographie auf Silicagel mit einem geeigneten Elutionsmittel wie Ethylacetat/Hexan.

**[0056]** Die freie Base von Formel Ia kann umgewandelt werden zu dem entsprechenden pharmazeutisch verträglichen Salzen unter Standardbedingungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind. Zum Beispiel wird die freie Base von Formel Ia gelöst in organischem Lösungsmittel wie Methanol, behandelt mit einem Äquiva-

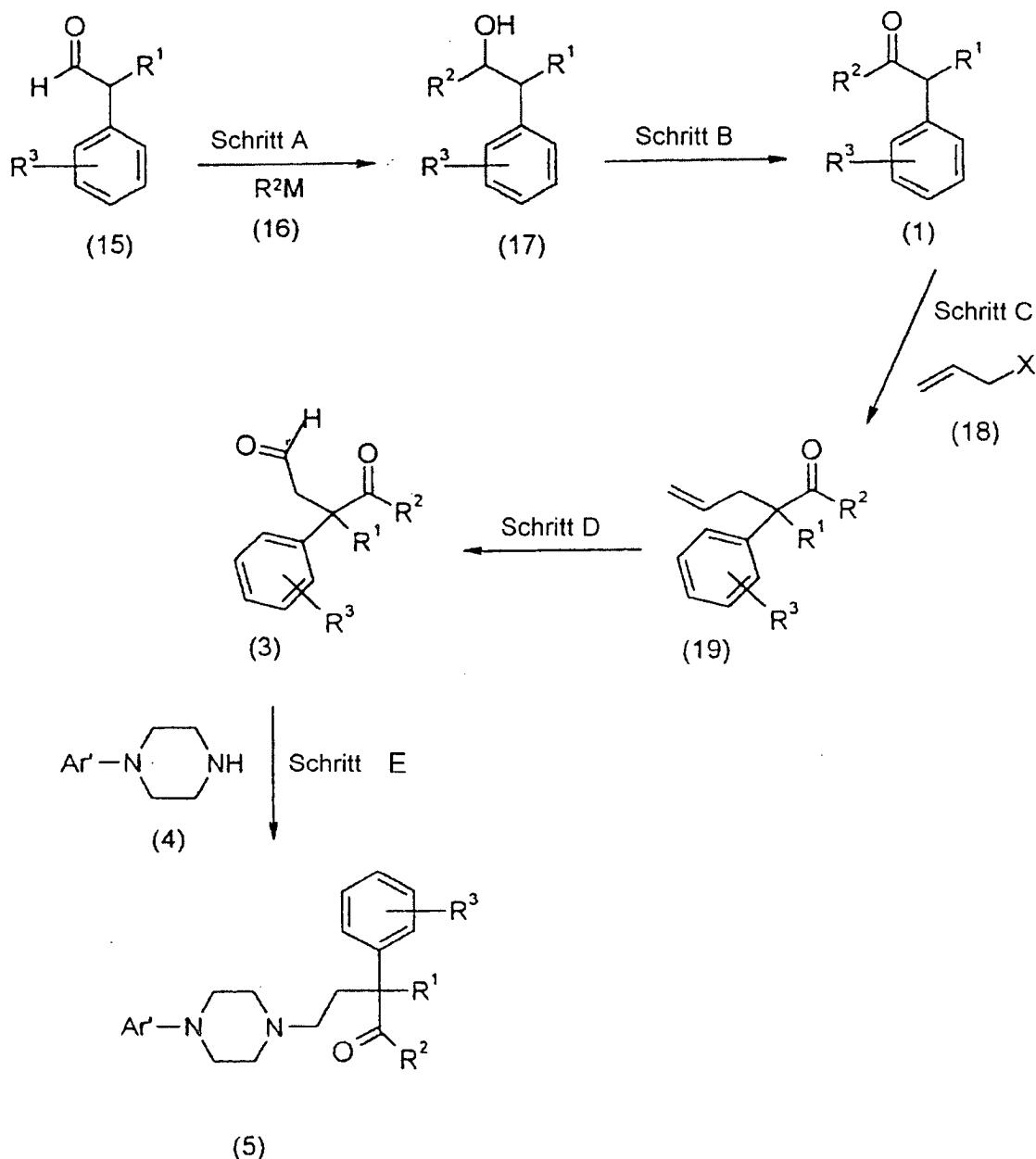
lent von zum Beispiel Malein- oder Oxasäure oder zwei Äquivalenten von zum Beispiel Salzsäure und dann unter Vakuum konzentriert, um das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Salz zu ergeben. Der Rest kann dann durch Umkristallisation aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder organischen Lösungsmittelgemisch wie Methanol/Diethylether gereinigt werden.

**[0057]** In Schema III, Schritt E, kann das (+)-Enantiomer von Formel Ia von dem (-)-Enantiomer unter Verwendung von Techniken und Verfahren getrennt werden, die im Stand der Technik wohlbekannt sind wie jenes, das beschrieben ist durch J. Jacques, et al. "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Zum Beispiel kann chirale Chromatographie mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Ethanol/Acetonitril und 20 Mikrometer Chiralpak-AD-Säulenmaterial auch verwendet werden, um die Trennung der Enantiomere zu bewirken.

**[0058]** In Schema III, Schritt F, wird das (+)-Enantiomer von Formel Ia umgewandelt in sein pharmazeutisch verträgliches Salz wie das Monohydrochlorid-, Dihydrochlorid-, Monohydrobromid-, Dihydrobromid-, Formel Ia/Succinat (1:1)-, Formel Ia/Succinat 2:1-, Phosphat-, d-Tartrat-, 1-Tartrat- oder Maleatsalz in einer analogen Weise zu dem Verfahren, das am Ende von Schritt D oben beschrieben ist.

**[0059]** Alternativ können Verbindungen von Struktur (5) gemäß den Verfahren hergestellt werden, die im Schema IV beschrieben sind. Alle Substituenten, außer wenn anders angezeigt, sind oben definiert. Die Mittel und Ausgangsmaterialien sind direkt einem Fachmann verfügbar.

Schema IV



**[0060]** In Schema IV, Schritt A, wird Aldehyd (15) kombiniert mit einem geeigneten organometallischen Reagenz (16) unter Bedingungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, um Alkohol (17) zu ergeben. Beispiele geeigneter organometallischer Reagenzien schließen ein Grignardreagenz, Alkyllithiumreagenz, Alkylzinkreagenz und dergleichen. Grignardreagenzien sind bevorzugt. Für Beispiele von typischen Grignardreagenzien und Reaktionsbedingungen siehe J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 2. Auflage, McGraw-Hill, Seiten 836–841 (1977).

**[0061]** Spezifischer wird Aldehyd (15) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst wie Tetrahydrofuran oder Toluol, gekühlt auf etwa  $-5^{\circ}\text{C}$  und behandelt mit etwa 1,1 bis 1,2 Äquivalenten Grignard-Reagenz von Formel (16), worin M MgCl oder MgBr ist. Die Reaktion lässt man für etwa 0,5 bis 2 Stunden röhren, dann wird sie abgeschreckt und Alkohol (17) wird isoliert. Zum Beispiel wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte 1N HCl gegossen, das abgeschreckte Gemisch wird mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Toluol extrahiert, die organischen Extrakte werden entweder azeotrop oder über einem geeigneten Trocknungsreagenz getrocknet wie wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert unter Vakuum, um Alkohol (17) zu ergeben.

**[0062]** In Schema IV, Schritt B, wird Alkohol (17) unter Standardbedingungen oxidiert, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, wie jenen, die beschrieben sind durch J. March "Advanced Organic Chemistry: Reac-

tions, Mechanisms, and Structure", 2. Auflage, McGraw-Hill, Seiten 1082–1084 (1977)., um Keton (1) zu ergeben. [Keton (1) ist das Startmaterial, das in dem obigen Schema I verwendet wird.]

**[0063]** Zum Beispiel wird Alkohol (17) gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, die Lösung mit einem nassen Eis-Acetonbad gekühlt und behandelt mit 2,5 bis 3,0 Äquivalenten Dimethylsulfoxid. Nach Röhren für etwa 30 Minuten wird die Reaktion dann behandelt mit etwa 1,8 Äquivalenten  $P_2O_5$ . Wie Reaktion wird für etwa 3 Stunden gerührt und dann bevorzugt behandelt über etwa 30 Minuten mit etwa 3,5 Äquivalenten eines geeigneten Amins wie Triethylamin. Das Kühlbad wird dann entfernt und die Reaktion lässt man Röhren für etwa 8 bis 16 Stunden. Das Keton (1) wird dann isoliert durch Standardextraktionsmethoden, die im Stand der Technik wohlbekannt sind. Die obige Oxidation wird auch unter Verwendung von Standard Swern-Oxidationsbedingungen durchgeführt, die einem Fachmann wohlbekannt sind.

**[0064]** In Schema IV, Schritt C, wird Keton (1) mit einer geeigneten Base behandelt, gefolgt von der Zugabe des Alkens (18), worin X eine geeignete abgehende Gruppe ist, um Verbindung (19) zu ergeben. Zum Beispiel wird Keton (1) kombiniert mit einem Überschuss von Alken (18) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und gekühlt mit einem nassen Eis-Acetonbad. Beispiele von geeigneten Abspaltgruppen sind Cl, Br, I, Tosylat, Mesylat und dergleichen. Bevorzugte Abspaltgruppen sind Cl und Br. Etwa 1,1 Äquivalente einer geeigneten Base werden zugegeben und die Reaktion lässt man für etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Beispiele von geeigneten Basen sind Kalium-tert.-Butoxid, Natriumhydrid,  $NaN(Si(CH_3)_3)_2$ , LDA,  $KN(Si(CH_3)_3)_2$ ,  $NaNH_2$ , Natriummethoxid, Natriummethoxid und dergleichen. Kalium-tert.-Butoxid ist die bevorzugt geeignete Base. Die Reaktion wird dann abgeschreckt mit wässriger Säure und Verbindung (19) wird durch Extraktion mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Heptan isoliert. Die Heptanextrakte werden mit Natriumbicarbonat gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert unter Vakuum, um Verbindung (19) zu ergeben.

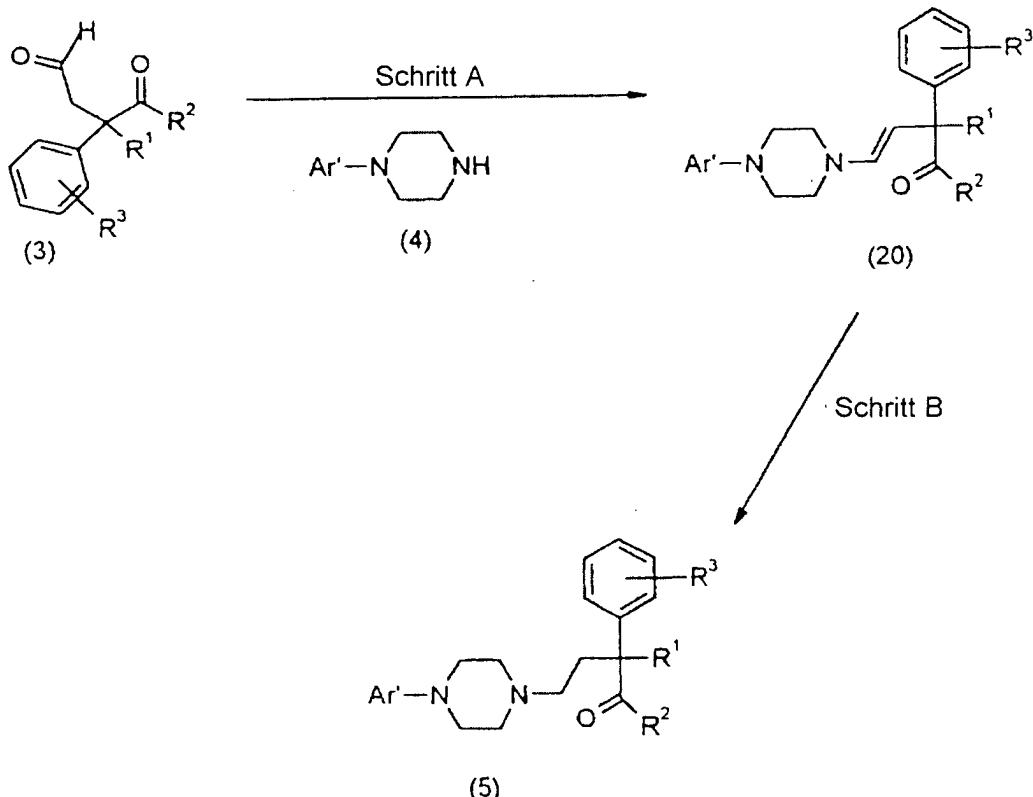
**[0065]** In Schema IV, Schritt D, wird Verbindung (19) behandelt mit einem geeigneten Oxidationsmittel, um Aldehyd (3) zu ergeben. [Aldehyd (3) wird auch in Schema I hergestellt.] Beispiele von geeigneten oxidierenden Mittel sind Ozon,  $NaIO_4$ /Osmiumkatalysator und dergleichen. Ozon ist das bevorzugte Oxidationsmittel. Beispiele von geeigneten Oxidationsmitteln und Bedingungen sind beschrieben durch J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 2. Auflage, McGraw-Hill, Seiten 1090–1096 (1977).

**[0066]** Zum Beispiel wird Verbindung (19) gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Methanol, eine geringe Menge von Sudan III wird zugegeben und die Lösung wird auf etwa  $-20^{\circ}C$  gekühlt. Ozon wird in die Lösung für etwa 4 Stunden gesprudelt, bis rosa Farbe zu einer blassgelben Farbe wird. Dann wird  $Me_2S$  zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und das Kühlbad wird entfernt. Die Konzentration des Reaktionsgemisches unter Vakuum ergibt eine Dimethylacetal-Zwischenstufe von Aldehyd (3). Dieses Dimethylacetal wird direkt unter standardsauren Bedingungen hydrolysiert, um Aldehyd (3) zu ergeben. Alternativ ergibt die direkte saure Aufarbeitung des Rohextraktionsgemisches Aldehyd (3). Alternativ kann Aldehyd (3) direkt durch Ozonolyse von (19) in einem ein Nichtacetal bildenden Lösungsmittel wie Methylenchlorid erhalten werden.

**[0067]** In Schema IV, Schritt E, wird Aldehyd (3) reduktiv aminiert unter Bedingungen, die analog zu jenen, oben in Schema III, Schritt D, beschriebenen sind, um Verbindung (5) zu ergeben. [Verbindung 5 wird auch in Schema I hergestellt.]

**[0068]** Schema V ergibt eine alternative Synthese für die Herstellung von Verbindung 5. Alle Substituenten, außer wenn anders angezeigt, sind oben definiert. Die Mittel und Startmaterialien sind einem Fachmann direkt verfügbar.

Schema V

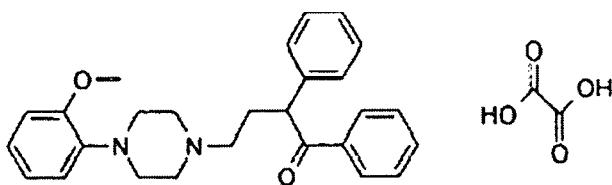


**[0069]** In Schema V, Schritt A, wird Aldehyd (3) kondensiert mit Piperidin (4) unter Standardbedingungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, um Enamin (20) zu bilden. Zum Beispiel werden etwa 1,05 Äquivalente von Aldehyd (3) gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Isopropylacetat oder Isopropanol zugegeben zu sauberem Piperazin (4) als freie Base. Zusätzliches organisches Lösungsmittel wird zugegeben, um eine Suspension zu bilden und die Reaktion für etwa 1 bis 2 Stunden gerührt. Das Enamin (20) wird dann durch Standardtechniken wie Sammeln durch Filtration isoliert.

**[0070]** In Schema V, Schritt B, wird Enamin (20) hydriert unter Bedingungen, die einem Fachmann wohlbekannt sind, um Verbindung (5) zu ergeben. Zum Beispiel wird Enamin (20) kombiniert mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Isopropylalkohol und einer katalytischen Menge von 5 % Palladium auf Kohlenstoff in einem Schüttelbehälter nach Parr. Das Gemisch wird platziert unter 50 psi Wasserstoff und geschützt für etwa 2 Tage bei Raumtemperatur. Die Suspension wird dann filtriert, um Katalysator zu entfernen und das Filtrat wird konzentriert, um Verbindung (5) zu ergeben.

**[0071]** Die folgenden Beispiele stellen typische Synthesen der Verbindungen von Formel I und Formel Ia wie allgemein oben beschrieben dar. Diese Beispiele sind nur veranschaulichend und nicht gemeint, um die Erfindung auf irgendeine Weise zu beschränken. Die Mittel und Startmaterialien sind direkt einem Fachmann verfügbar. Wie hierin verwendet haben die Ausdrücke die angezeigten Bedeutungen: "aq" bezeichnet wässrig; "eq" bezeichnet Äquivalente; "g" bezeichnet Gramm; "mg" bezeichnet Milligramm; "L" bezeichnet Liter; "ml" bezeichnet Milliliter; "μl" bezeichnet Mikroliter; "mol" bezeichnet Mole; "mmol" bezeichnet Millimole; "psi" bezeichnet Pfund pro Quadratinch; "min" bezeichnet Minuten; "h" bezeichnet Stunden; "°C" bezeichnet Grad Celsius; "TLC" bezeichnet Dünnschichtchromatographie; "HPLC" bezeichnet Hochleistungsflüssigchromatographie; "R<sub>f</sub>" bezeichnet den Retentionsfaktor; "R<sub>t</sub>" bezeichnet die Retentionszeit; "δ" bezeichnet ppm paramagnetische Verschiebung (down-field) von Tetramethylsilan aus; "THF" bezeichnet Tetrahydrofuran; "DMF" bezeichnet N,N-Dimethylformamid; "IPA" bezeichnet Isopropylalkohol; "iPrOAc" bezeichnet Isopropylacetat; "AcOH" bezeichnet Essigsäure; "HRMS" bezeichnet Hochauflösungsmassenspektroskopie; "Et<sub>3</sub>N" bezeichnet Triethylamin; "LDA" bezeichnet Lithiumdiisopropylamid; "RT" bezeichnet Raumtemperatur; "SRI" bezeichnet Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor; "aq" bezeichnet wässrig; und "MTBE" bezeichnet tert.-Butylmethylether.

## Beispiel 1



Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)-Propyl]-Piperazinoxalat

A. Herstellung von 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)-Ethyl-1,3-Dioxolan:

**[0072]** Zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (61.25 mmol) in 150 ml von Dimethylformamid bei 0 °C unter Stickstoff wurde tropfenweise eine Lösung von Deoxybenzoin (50.96 mmol) in 150 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt bei 0 °C für 1 Stunde und bei Raumtemperatur für 1 Stunde. Zu dem Gemisch wurden 2-Brommethyl-1,3-Dioxolan (60.55 mmol) und Kaliumiodidkatalysator (6.0 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluss für 13 Stunden geheizt. Nach Kühlen wurden Diethylether (300 mL) und Wasser (300 mL) zugegeben. Die organische Lage wurde getrennt und mit Wasser gewaschen (150 mL × 2). Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat ergab 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Ethyl-1,3-Dioxolan (8.18 g; 57%).

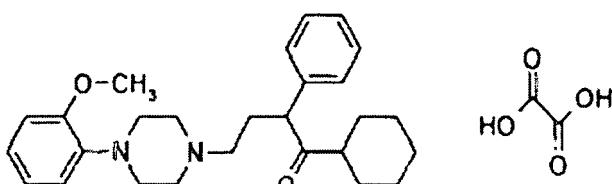
B. Herstellung von 3-Benzoyl-3-Phenylpropionaldehyd.

**[0073]** Zu 100 ml Aceton wurden 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Ethyl-1,3-Dioxolan (8.85 mmol) und 100 ml 2N Salzsäurelösung zugegeben. Nachdem das Gemisch bei Raumtemperatur für 7 Stunden gerührt wurde, wurden 100 ml 2N Natriumhydroxid zugegeben. Aceton wurde verdampft und der Rückstand wurde mit Diethylether und Hexanen (1:1, 100 mL × 3) extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde als eher reines Material befunden (3-Benzoyl-3-Phenylpropionaldehyd) und daher für den nächsten Schritt verwendet.

C. Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin.

**[0074]** Der 3-Benzoyl-3-Phenylpropionaldehydrest, der aus Schritt B oben erhalten wurde (~8.85 mmol) wurde gelöst in 110 ml Methylenchlorid. Zu dieser Lösung wurden 2-Methoxyphenylpiperazin (10.61 mmol) und Natriumtriacetoxyboranhydrid, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, (10.61 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt bei Raumtemperatur für 3 Stunden. Wässrige Aufarbeitung, gefolgt von Blitz-Chromatographie ergab reines Produkt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (3.48 g) in 95% Ausbeute für wenigstens zwei Schritte. Ein Äquivalent Oxalsäure wurde zugegeben zu der freien Base, gelöst in Methanol. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Produkt wurde getrocknet unter Vakuum, um das Oxalatsalz zu bilden. m.p. = 161–163°C;  
MS (m/e): 414 (M<sup>+</sup>).

## Beispiel 2



1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazinoxalat

A. Herstellung von Cyclohexyl-Benzyl-Keton.

**[0075]** Zu einer gerührten Lösung von N-Methyl-N-Methoxycyclohexancarboxamid (7.42 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C unter Stickstoff wurde eine Lösung von Benzylmagnesiumchlorid (2.0 M in Tetrahydrofuran, 4.5 mL, 9.0 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt bei 0 °C für 30 Minuten und bei Raumtemperatur für 1 Stunde. Diethylether (50 mL) und Wasser (20 mL) wurden zugegeben. Die organische Lage wurde getrennt, getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung des Rückstandes durch Blitz-Chromatographie

unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat ergab Cyclohexylbenzylketon (1.05 g) in 70% Ausbeute als Öl.

B. Herstellung von 2-(2'-Cyclohexancarbonyl-2'-Phenyl)-Ethyl-1,3-Dioxolan.

**[0076]** Den in Beispiel 1, Schritt A beschriebenen Verfahren folgend ergab die Reaktion von Cyclohexylbenzylketon (5.09 mmol) und 2-Brommethyl-1,3-Dioxolan (7.63 mmol) in Gegenwart von Natriumhydrid (5.60 mmol) 2-(2'-Cyclohexancarbonyl-2'-Phenyl)-Ethyl-1,3-Dioxolan (0.86 g) in 59% Ausbeute.

C. Herstellung von 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd.

**[0077]** Den im Beispiel 1, Schritt B beschrieben Verfahren folgend ergab die Reaktion von 2-(2'-Cyclohexancarbonyl-2'-Phenyl)-Ethyl-1,3-Dioxolan (2.98 mmol) mit 1N Salzsäure 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd als Rohprodukt in 100% Ausbeute.

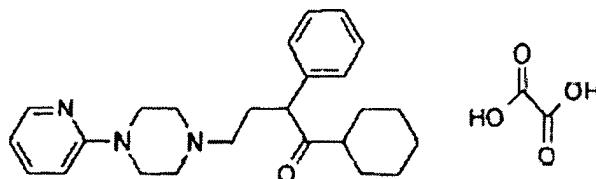
D. Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin.

**[0078]** Den im Beispiel 1, Schritt C beschriebenen Verfahren folgend ergab die Reaktion von 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd (1.39 mmol) und 2-Methoxyphenylpiperazin (1.39 mmol) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (1.80 mmol) Rohprodukt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (464 mg) in 79% Ausbeute. Das Oxalatsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

m.p. = 149–151°C;

MS (m/e): 420 ( $M^+$ ).

Beispiel 3



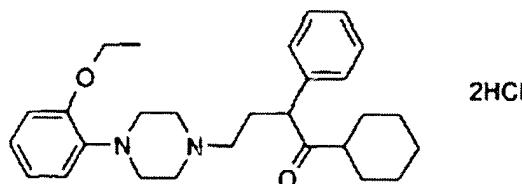
1-(2-Pyridyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazinoxalat

**[0079]** Gemäß den in Beispiel 1, Schritt C beschriebenen Verfahren ergab die Reaktion von 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd (1.55 mmol) und 1-(2-Pyridyl)Piperazin (1.55 mmol) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (2.0 mmol) reines Produkt 1-(2-Pyridyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (475 mg) in 78% Ausbeute. Das Oxalatsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

m.p. = 185–187°C;

MS (m/e): 391 ( $M^+$ ).

Beispiel 4



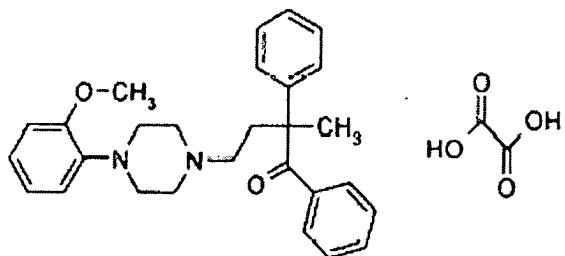
1-(2-Ethoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin-Dihydrochlorid

**[0080]** Gemäß den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, Schritt C ergab die Reaktion von 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd (1.02 mmol) und 1-(2-Ethoxyphenyl)Piperazin (1.13 mmol) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (1.33 mmol) reines Produkt 1-(2-Ethoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (270 mg) in 52% Ausbeute. Zu einer Lösung freier Base in Methanol wurde die erforderliche Menge Salzsäurelösung in Diethylether zugegeben. Die Lösungsmittel wurden unter verminderter Druck entfernt und das Produkt wurde getrocknet unter Vakuum, um Di-Hydrochloridsalz zu erhalten.

m.p. = 180–183°C;

MS (m/e): 434 ( $M^+$ ).

## Beispiel 5



1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazinoxalat

A. Herstellung von 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Propyl-1,3-Dioxolan.

**[0081]** Gemäß den in Beispiel 1, Schritt A beschriebenen Verfahren ergab die Reaktion von 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Ethyl-1,3-Dioxolan (3.54 mmol) und Iodmethan (10.62 mmol) in Gegenwart von Natriumhydrid (4.25 mmol) 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Propyl-1,3-Dioxolan (0.60 g).

B. Herstellung von 3-Benzoyl-3-Phenylbutyraldehyd.

**[0082]** Gemäß den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, Schritt B ergab die Reaktion von 2-(2'-Benzoyl-2'-Phenyl)Propyl-1,3-Dioxolan (0.60 g) mit 3N Salzsäure 3-Benzoyl-3-Phenylbutyraldehyd als Rohprodukt (0.32 g).

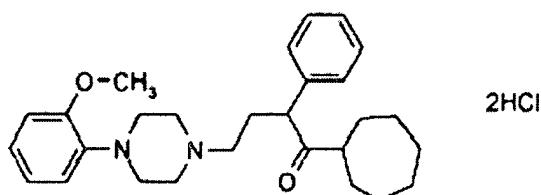
C. Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.

**[0083]** Gemäß den in Beispiel 1, Schritt C beschriebenen Verfahren ergab die Reaktion von 3-Benzoyl-3-Phenylbutyraldehyd (0.32 g) und 1-(2-Methoxyphenyl)Piperazin (0.23 g) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (0.33 g) Rohprodukt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Benzoyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin (0.12 g). Das Oxalatsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

m.p. = 192–193°C;

MS (m/e): 428 ( $M^+$ ).

## Beispiel 6



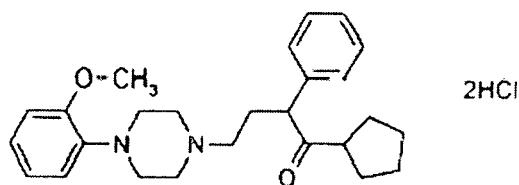
1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cycloheptancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin-Dihydrochlorid

**[0084]** Gemäß den in Beispiel 1, Schritt C beschriebenen Verfahren ergab die Reaktion von 3-Cycloheptancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd (2.52 mmol) und 1-(2-Methoxyphenyl)Piperazin (2.52 mmol) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (3.28 mmol) Reinprodukt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cycloheptancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (770 mg) in 70% Ausbeute. Das Dihydrochloridsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

m.p. = 193–194°C;

MS (m/e): 434 ( $M^+$ ).

## Beispiel 7



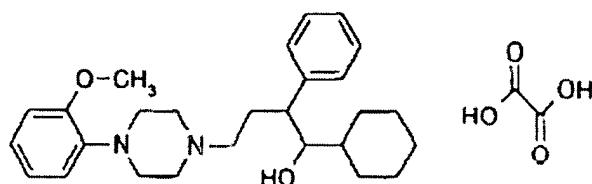
1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclopentancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin-Dihydrochlorid

**[0085]** Gemäß den in Beispiel 1, Schritt C beschriebenen Verfahren ergab die Reaktion von 3-Cyclopentancarbonyl-3-Phenylpropionaldehyd (1.36 mmol) und 1-(2-Methoxyphenyl)Piperazin (1.49 mmol) mit Natriumtriacetoxyboranhydrid (1.77 mmol) reines Produkt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclopentancarbonyl)-3-(Phenyl)Propyl]Piperazin (370 mg) in 67% Ausbeute. Das Dihydrochloridsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

m.p. = 210–212°C;

MS (m/e): 406 ( $M^+$ ).

## Beispiel 8 (nicht Teil der Erfindung)



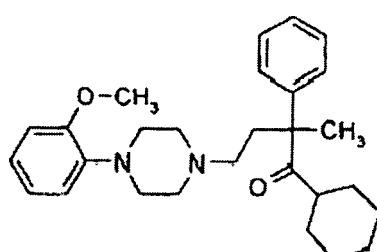
1-(2-Methoxyphenyl)-4-[4-(Cyclohexyl)-4-(Hydroxy)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazinoxalat

**[0086]** Zu einer gerührten Lösung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)-Propyl]Piperazin (0.11 g, 0.20 mmol) in Methylenechlorid (10 mL) bei –78 °C unter Stickstoff wurde Dibal-H™ Lösung (0.89 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt bei –78 °C für 1 Stunde und dann langsam auf Raumtemperatur für 16 Stunden erwärmt. Die Aufarbeitung gefolgt von Reinigung durch Blitz-Chromatographie er gab reines 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[4-(Cyclohexyl)-4-(Hydroxy)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin (0.086 g) in 78% Ausbeute. Das Oxalatsalz wurde hergestellt wie oben beschrieben.

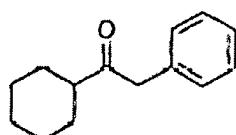
m.p. = 100–102°C;

MS (m/e): 422( $M^+$ ).

## Beispiel 9



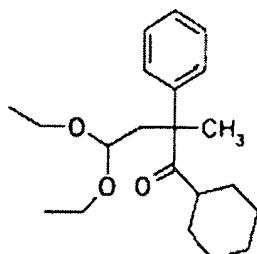
1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.



Herstellung von 2-Phenyl-1-Cyclohexan-Ethan-1-on.

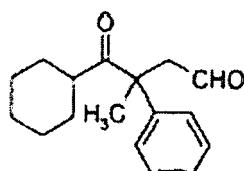
**[0087]** Schema III, Schritt A: Ein 5l-Reaktionsgefäß wurde mit Tetrahydrofuran (1.05 L) unter einer Stickstoffatmosphäre beschickt. Die Lösung wurde gekühlt mit einem Aceton-/Eisbad auf etwa –5 °C. Flüssiges Dime-

thylamin (115.9 g, 2.57 mol) wurde dann durch ein Teflonzugaberohr zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und man ließ die Lösung auf etwa 15–20 °C erwärmen. Methylcyclohexancarboxylat (341.7 g, 2.40 mol) wurden dann zugegeben, was zu einer Tee-farbenen Lösung führte. Dann wurde Benzylmagnesiumchlorid (2.52 L einer 2.0 M Lösung in THF, 246 mol) langsam bei einer Geschwindigkeit zugegeben, um die Zugabe in etwa 1.8 bis etwa 2.2 Stunden zu vervollständigen. Ein Kältebad wurde angewandt, um die Temperatur des Reaktionsgemischs bei etwa 15–20 °C während der Zugabe zu halten. Nachdem die Benzylmagnesiumchloridlösung zugegeben wurde, wurde die resultierende Suspension bei Raumtemperatur für etwa 1–2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf weniger als 0 °C gekühlt. Konzentrierte HCl (709.7 g, 7.2 mol) wurde mit Wasser (3.08 L) vereint und die Lösung wurde gekühlt auf weniger als 5 °C. Das verdünnte Säuregemisch wurde zugegeben zu einem 22l-Reaktionsgefäß mit einem an das Gefäß angebrachten Eisbad. Das obige gekühlte Reaktionsgemisch wurde dann langsam in die verdünnte Säurelösung mit Röhren gegeben. Eine extreme Exothermie tritt auf (Vorsicht!). Die Zugabegeschwindigkeit des Reaktionsgemischs sollte kontrolliert werden, um die Temperatur der Abschrecklösung unter 45 °C zu halten. Nach Zugabe des Reaktionsgemischs zur verdünnten Säurelösung, wird das abgeschreckte Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der pH wurde auf etwa 6.5 bis 7.5 mit einer ausreichenden Menge an konzentrierter HCl eingestellt. Das abgeschreckte Reaktionsgemisch wurde extrahiert mit MTBE (1.71 L). Die Lagen wurden getrennt und die organische Lage wurde mit einem Wasser/MTBE-Gemisch (1.03 L/1.37 L) gewaschen, gefolgt von einem zweiten Waschen mit einem Wasser/MTBE-Gemisch (1.03 L/1.03 L). Die organischen Lagen wurden kombiniert, mit Salzlösung (683 mL) gewaschen, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat (167 g), filtriert und konzentriert unter Vakuum. Das rohe Öl wurde getrocknet unter Vakuum für 5–16 Stunden, um rohes 2-Phenyl-1-Cyclohexan-Ethan-1-on zu ergeben (522.3 g). Dieses Rohmaterial wurde in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.



Herstellung von 1,1-Diethoxy-3-Phenyl-3-Cyclohexancarbonylbutan.

**[0088]** Schema III, Schritt B; 2-Phenyl-1-Cyclohexan-Ethan-1-on (8.26 g, 40.8 mmol) wurde kombiniert mit DMSO (45 mL) in einem 250 mL-Dreihalsrundkolben, ausgerüstet mit einem Magnetrührstab, einer Wärme-kupplungs-Digitalthermometereinheit und einem Zugabetrichter. Zu der rührenden Lösung wurde Kalium-tert.-Butoxid (5.04 g, 44.9 mmol) zugegeben. Ein 16°C-Exothermizität wurde beobachtet und die gelbe Lösung wurde dunkelbraun. Das Reaktionsgemisch wurde für zusätzliche 15 Minuten gerührt, nachdem die Zugabe vollständig war und dann wurde Bromacetaldehyd-Diethylacetal (8.26 g, 41.9 mmol) tropfenweise über den Zugabetrichter über etwa 10 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 50 °C für 2 bis 2.5 Stunden geheizt, während denen das Reaktionsgemisch gelb wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einem Eis/Wasserbad auf etwa 9.5 °C gekühlt und Kalium-tert.-Butoxid (10.07 g, 89.7 mmol) zugegeben, was zu einer exothermen Reaktion und Farbwechsel von gelb nach braun führte. Mit dem Kältebad noch am Platz wurde das Reaktionsgemisch für weitere 15 Minuten gerührt, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe von Iodmethan (10.26 g, 72.3 mmol, sauber). Die Temperatur des Reaktionsgemischs wurde bei oder unter 21 °C gehalten. Jede Exothermie bei der Iodmethanzugabe sollte unter 41–43 °C gehalten werden, was der Siedepunkt von Iodmethan ist. Nachdem die Zugabe vollständig war, ließ man das Reaktionsgemisch 1 bis 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde dann zwischen MTBE (100 mL) und Wasser (100 mL) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 50 mL), Salzlösung (50 mL) gewaschen, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, saugfiltriert und konzentriert unter Vakuum, um rohes 1,1-Diethoxy-3-Phenyl-3-Cyclohexancarbonylbutan (13.6 g) als ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses Rohmaterial wurde in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.



## Herstellung von 1-Cyclohexyl-2-Phenylbutan-1-on-4-al.

**[0089]** Schema III, Schritt C; 1,1-Diethoxy-3-Phenyl-3-Cyclohexancarbonylbutan (74.4 g, 224 mmol) wurde gelöst in Aceton (800 mL), gefolgt von der Zugabe von 3.0 N HCl (800 mL). Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde dann konzentriert unter Vakuum auf weniger als 1/2 seines Originalvolumens und dann mit Methylenechlorid (800 mL) extrahiert. Das organische Extrakt wurde dann mit Salzlösung (300 mL) gewaschen, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, saugfiltriert und konzentriert unter Vakuum, um rohes 3-Phenyl-3-Cyclohexancarbonylbutan-1-al (57.8 g) zu ergeben. Alternativ kann die getrocknete und filtrierte Methylenchloridlösung direkt im nächsten Schritt ohne Konzentrierung verwendet werden.

Herstellung von der endgültigen Titelverbindung. 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.

**[0090]** Schema III, Schritt D; 3-Phenyl-3-Cyclohexancarbonylbutan-1-al (57.8 g, 224 mmol) wurde gelöst in Methylenchlorid (1650 mL), gefolgt von Zugabe von 1-(2-Methoxyphenyl)-Piperazin-Hydrochlorid (56.3 g, 246 mmol). Essigsäure (41 mL) kann optional zugegeben werden, um die Suspension in eine Lösung umzuwandeln. Zu der gerührten Lösung wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (60.3 g, 284 mmol) langsam zugegeben. Eine leichte Exothermizität resultierte und eine Suspension wurde erzeugt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 2.0 N Natriumhydroxid (1050 mL) abgeschreckt, was einen pH von etwa 10 für das abgeschreckte Reaktionsgemisch erzeugte. Das Gemisch wurde dann mit Methylenchlorid (2 mal, 1 L und 300 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden kombiniert, aufeinanderfolgend mit 1.0 N HCl (600 mL), 1.0 N Natriumhydroxid (600 mL), Salzlösung (600 mL) gewaschen, getrocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert unter Vakuum, um die endgültige Titelverbindung als ein dickes Öl zu ergeben.

UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  = 243 nm,  $\epsilon_{243}$  = 7110;  $\lambda_{\max}$  = 281 nm,  $\epsilon_{281}$  = 3200

IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2937, 2856, 2836, 1698, 1499, 1451, 1377, 1316, 1242, 1029

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.75 (2H, m), 7.55 (2H, m), 6.93 (3H, m), 6.85 (2H, m), 3.75 (3H, s), 2.90 (4H, m), 2.43 (4H, m), 2.08 (5H, m), 1.5 (10H, m), 1.05 (3H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO) δ 214.18, 151.94, 141.25, 141.23, 128.45, 126.85, 126.74, 122.22, 120.79, 117.81, 111.97, 55.28, 54.54, 53.67, 53.13, 50.01, 45.30, 33.75, 30.44, 30.12, 25.21, 24.98, 24.93, 19.94.

Analytische Berechnung für C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45.

Gefunden: C, 76.44; H, 8.89; N, 6.01.

Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazinmaleat.

**[0091]** 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin (direkt oben hergestellt) wurde gelöst in warmen Methanol (50 mL), gefolgt von der Zugabe von Maleinsäure (26.8 g) und MTBE (200 mL). Dieses Gemisch wurde konzentriert zu einer Paste und dann wieder aufgelöst durch Zugabe von Methanol (annähernd 15 mL) und MTBE (200 mL). Das Gemisch wurde ausgesäht und eine zusätzliche Menge von MTBE (300 mL) zugegeben, wenn die Kristallisation einmal eingeleitet war. Das Gemisch wurde saugfiltriert, und der Feststoff mit MTBE gewaschen und Vakuum getrocknet für 5 Stunden bei 40 °C, um die Titelverbindung zu ergeben (122 g).

**[0092]** Darüber hinaus könnte ein Fachmann die Titelverbindung, 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin auf eine Weise analog zu den oben beschriebenen Verfahren aus 3-Cyclohexancarbonyl-3-Phenylbutyraldehyd und 1-(2-Methoxyphenyl)-Piperazin herstellen wie oben allgemein in Schema V beschrieben.

Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin 2HCl.

**[0093]** Die Titelverbindung wird von einem Fachmann in einer Weise analog zur Herstellung des obigen Maleatsalzes aus der freien Base und Salzsäure hergestellt, um einen weißen Festkörper zu ergeben; Schmelzpunkt (DSC) = 192.81 °C

Herstellung von (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin und (-)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.

Schema III, Schritt E:

Materialien:

Chiralpak AD Bulk-Packung, 20 µm  
 Acetonitril  
 3A Alcohol  
 Prochrom 8 cm Säule  
 Prochrom LC-80 System/Sammelsystem

**[0094]** Säulenpräparation: Ein ProChemLC-80 automatisiertes System mit einer 8 × 19 cm Prochrom-Säule (ProChem, 5622 West 73<sup>rd</sup> Street, Indianapolis, IN 46278) wird suspensionsbepackt unter Verwendung von annähernd 500 g Chiralpak AD (Chiral Technologies, 730 Springdale Drive, Exton, PA 19341) in Propanol (1 L). Ein Elutionsmittel, das annähernd 5% 3A Alkohol in Acetonitril enthält, wurde hergestellt. Die Säulenfließgeschwindigkeit war 155 mL/min und der Detektor wurde auf 280 nm gestellt. Das racemische 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Methyl)-3(Phenylpropyl]Piperazin (25 g) wurde gelöst in Acetonitril (50 mL). Annähernd 3 g dieser Lösung wurden in einen Kolben eingewogen und mit Acetonitril (50 mL) verdünnt. Diese Lösung wurde dann auf die Säule gepumpt, um die Trennung der (+) und (-) Enantiomere von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin zu beginnen. Fraktionen wurden dann gesammelt mit dem (-) Enantiomer zuerst eluierend. Die annähernde Gesamtzyklenzeit ist 15 Minuten.

**[0095]** Der enantiomere Überschuss der beiden getrennten Isomere wurde unter folgenden Bedingungen bestimmt:

Säule: 46 × 15 cm Chiralcel OH-H  
 Elutionsmittel: 3% Ethanol in Heptan, 0.2% Dimethylamin enthaltend  
 Fließgeschwindigkeit: 0.6 mL/min  
 Temperatur: Umgebungstemperatur  
 uv: 280 nm  
 %ee für das (-) Enantiomer 96.4%.  
 %ee für das (+) Enantiomer 96.6%.

Herstellung von (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Dihydrochlorid.

**[0096]** Schema III, Schritt F: (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin (15.0 g, 34.5 mmol, oben hergestellt) wurde verdünnt mit Methanol (40 mL). Zu dieser Lösung wurde HCl (9.58 g einer 26.3% Lösung in Methanol, 69.0 mmol) zugegeben. Das Gemisch begann, gelatinös aussehende Kristalle zu bilden und wurde binnen Minuten fest. Zu diesem Gemisch mit kräftigem rühren wurde Diethylether (100 mL) zugegeben. Der weiße Feststoff wurde durch Saugfiltrieren gesammelt und dann getrocknet unter Vakuum bei 45 °C für zwei Tage, um die Titelverbindung (13.4 g, 76%) als weißen Feststoff; Schmelzpunkt (DSC) = 195.58 °C zu ergeben.

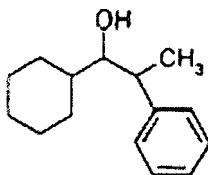
IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2976, 2939, 1700, 1502, 1462, 1451, 1267, 1243, 1021;  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.40 (2H, m), 73.1 (3H, m) 7.03 (3H, M) 6.90 (1H, m) 3.78 (3H, s) 3.49 (4H, m)  
 3.16 (5H, m) 2.64 (1H, m) 2.40 (3H, m) 1.56 (3H, s) 1.46 (4H, m) 1.11 (5H, m) 0.86 (1H, m);  
<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO) δ 213.46, 151.84, 139.56, 138.12, 128.72, 127.37, 126.86, 124.29, 120.85,  
 118.71, 112.29, 55.48, 54.06, 52.20, 50.78, 50.57, 46.93, 45.14, 30.31, 30.16, 25.15, 24.91, 24.89, 19.15;  
 HRMS berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 435.3012, gefunden 435.3018.  
 $[\alpha]^{25}_D = +76.53^\circ$  (c = 1, MeOH), ee 99.3% (Chirale HPLC).

Herstellung von (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Monohydrochlorid.

**[0097]** Schema III, Schritt F: (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin (6.05 g, 13.9 mmol) wurde verdünnt mit MTBE (120 mL) gefolgt von der Zugabe von HCl (2.2 M Lösung in Isopropanol, 6.3 mL, 13.9 mmol, hergestellt aus 0.80 g HCl-Gas in 10 ml von Isopropanol). Das Gemisch bildete ein Öl/Feststoff-Gemisch, welches bei weiterem Rühren ein gleichförmig kristallines Material ergab. Das Gemisch wurde saugfiltriert und gespült mit MTBE, um einen weißen Festkörper zu ergeben, der unter Vakuum bei 45 °C getrocknet wurde (5.74 g, 96.2% ee).

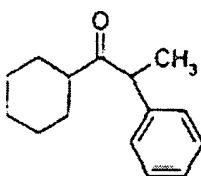
**[0098]** (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Monohydrochlorid kann in einer analogen Weise wie oben hergestellt werden aus einem Äquivalent konzentrierter wässriger HCl anstelle von gasförmiger HCl.

Alternative Herstellung von 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.



Herstellung von 1-Cyclohexyl-2-Phenylpropanol.

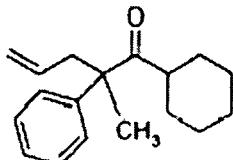
**[0099]** Schema IV, Schritt A: Zu einer Lösung von Cyclohexylmagnesiumchlorid (50 mmol) in 25 ml von  $\text{Et}_2\text{O}$  und 40 ml THF bei  $-5^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von 2-Phenylpropanaldehyd (5.36 g, 40 mmol) in 10 ml THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf  $5^\circ\text{C}$ . Nach Rühren bei Raumtemperatur für 75 min wurde die Lösung auf eiskalte 1 N HCl gegossen, extrahiert mit Toluol, getrocknet über  $\text{MgSO}_4$ , und konzentriert, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben (6.15 g, 70%):  $^1\text{H}$  NMR ( $d^6$ -DMSO):  $\delta$  7.23–7.30 (m, 2H, Phenyl CH), 7.15–7.22 (m, 3H, Phenyl CH), 4.17–4.51 (br s, 1H, -OH), 3.23–3.33 (m, 1H,  $\text{R}_2\text{CHOH}$ ), 2.78 (dq,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.23–1.83 (m, 6H, Cyclohexyl CH), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph), 0.88–1.18 (m, 5H, Cyclohexyl CH).



Herstellung von Cyclohexyl-1-Phenylethylketon.

**[0100]** Schema IV, Schritt B: DMSO (118 mL, 1.6674 mol) wurde tropfenweise zugegeben zu einer Lösung von 126.42 g (0.579 mol) 1-Cyclohexyl-2-Phenylpropanol in 1737 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (gekühlt in einem nassen Eis-Aceton-Bad). Nach 29 min, wurden 147.93 g (1.0422 mol)  $\text{P}_2\text{O}_5$  zugegeben. Nach 11 min wurde das Kältebad entfernt. Eine Portion, abgeschreckt mit  $\text{Et}_3\text{N}$ ; zeigte vollständige Reaktion binnen 3 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt in einem nassen Eis-Aceton-Bad.  $\text{Et}_3\text{N}$  (282 mL, 2.0265 mol) wurde tropfenweise zugegeben zu dem gekühlten Reaktionsgemisch über einen 30 min Zeitraum. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch wurde übernacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgeschreckt durch tropfenweise Zufügung von 500 ml 3 N  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  (pH = 0). Nach Schütteln in einem Trenntrichter wurde die wässrige Phase entfernt. Die organische Phase wurde mit 500 ml 3 N  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  (pH = 0) gewaschen, zweimal mit 1 l 10 %  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (aq) (pH = 12;12) gewaschen, dreimal mit 500 ml  $\text{NaOCl}_{(\text{aq})}$ -Lösung gewaschen, mit 1 L Wasser gewaschen, mit 1 L 25 %  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  gewaschen, getrocknet über  $\text{MgSO}_4$ , Schwerefiltriert und konzentriert unter Vakuum mit einer Trockeneisfalle, um  $\text{Me}_2\text{S}$  zu sammeln. Ein bernsteinartiges Öl der Titelverbindung (107.01 g, 85.437 %) wurde erhalten;

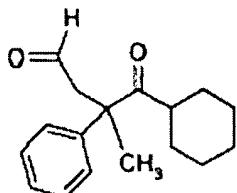
$^1\text{H}$ -NMR ( $d^6$ -DMSO):  $\delta$  7.30–7.37 (m, 2H, Phenyl CH), 7.21–7.28 (m, 3H, Phenyl CH), 4.08 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph), 2.40–2.49 (m, 1H, Cyclohexyl CH), 1.82–1.84 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.67–1.69 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.52–1.63 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.34–1.43 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.01–1.24 (m, 4H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>).



Herstellung von 2-Phenyl-2-Methyl-4-Pentenoylcyclohexan.

**[0101]** Schema IV, Schritt C: Eine Lösung von 31.39 g (0.2797 mol) t-BuOK in 100 ml THF wurde tropfenweise zugegeben zu einer Lösung von 55.00 g (0.2543 mol) Cyclohexyl-1-Phenylethylketon und 26.4 mL (0.3052 mol) Allylbromid in 136 ml THF (gekühlt in einem nassen Eis-Aceton-Bad). THF-Waschungen (16 mL) wurden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt nach der Zugabe. Nach Vervollständigung der Reaktion (2 h) wurde das Reaktionsgemisch abgeschreckt mit 300 ml 1 N HCl (pH = 0) und extrahiert mit 300 ml Heptan. Das Heptanextrakt wurde gewaschen mit 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (aq) (pH = 9), getrocknet über  $\text{MgSO}_4$ , Schwerefiltriert und konzentriert unter Vakuum, um 59.70 g (91.58 %) der Titelverbindung als ein bern-

steinartiges Öl zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  7.32–7.42 (m, 2H, Phenyl CH), 7.24–7.31 (m, 3H, Phenyl CH), 5.34–5.47 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.02 (dd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{H}$ (trans)), 4.97 (ddd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{H}$  (cis, W-Kopplung)), 2.66 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.59 (ddd,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.38–2.49 (m, 1H, Cyclohexyl CH), 1.48–1.69 (m, 4H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.36–1.44 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 0.82–1.36 (m, 5H, Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>).



Herstellung von 4-Cyclohexyl-3-Methyl-4-Oxo-3-Phenylbutyraldehyd.

**[0102]** Schema IV, Schritt D: Ozon wurde durch ein trübes Gemisch von 56.50 g (0.2204 mol) 2-Phenyl-2-Methyl-4-Pentenoylcyclohexan und einer kleinen Menge (~10 mg) Sudan III in 220 ml MeOH (gekühlt in einem Trockeneis-Acetonbad bei –20°C) für 4 h gesprudelt bis die rosa Farbe blassgelb wurde. Nachdem das gesamte Olefin verbraucht war, wurde Me<sub>2</sub>S (50 mL) zugegeben zum Reaktionsgemisch. Das Kältebad wurde entfernt. Die Exothermizität stieg auf 38 °C und das Gemisch wurde gekühlt im Kältebad bis es keine Exothermizität mehr gab. Dann wurde das Kältebad entfernt und das Gemisch wurde übernacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde konzentriert unter Vakuum mit einer Trockeneisfalle, um überschüssiges Me<sub>2</sub>S zu sammeln, um 83.65 g rohes 4-Cyclohexyl-3-Methyl-4-Oxo-3-Phenylbutyraldehyd-Dimethylacetal als rosa Öl zu ergeben:  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  7.34–7.39 (m, 2H, Phenyl CH), 7.24–7.30 (m, 3H, Phenyl CH), 3.99 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (s, 3H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (s, 3H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.34–2.43 (m, 1H, Cyclohexyl CH), 2.10–2.20 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 1.55–1.67 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3H, R<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)Ph), 0.80–1.52 (m, 9H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>).

**[0103]** Zu einer Lösung von 82.65 g (66.29 g, 0.2177 mol) 4-Cyclohexyl-3-Methyl-4-Oxo-3-Phenylbutyraldehyd-Dimethylacetal in 539 ml Aceton wurden 539 ml 3 N HCl<sub>(aq)</sub> bei RT zugegeben. Nach Vervollständigung der Reaktion (2 h) wurde das Gemisch konzentriert auf 426.5 g (oder 1/3 Volumen) des Rückstands (RT-40 °C). Der Rückstand enthielt hauptsächlich Wasser (pH = 0) und wurde zweimal mit 300 ml MTBE extrahiert. Das MTBE-Extrakt wurde mit 300 ml 25 % NaCl<sub>(aq)</sub> gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, Schwerefiltriert und konzentriert, um 54.92 g (97.65 %) der Titelverbindung als rosa Öl zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9.54 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H, -CHO), 7.36–7.45 (m, 2H, Phenyl CH), 7.28–7.35 (m, 3H, Phenyl CH), 2.95 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 2.85 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 2.41–2.49 (m, 1H, Cyclohexyl CH), 1.72 (s, 3H, R<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)Ph), 0.85–1.66 (m, 10H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>).

Herstellung der endgültigen Titelverbindung 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin.

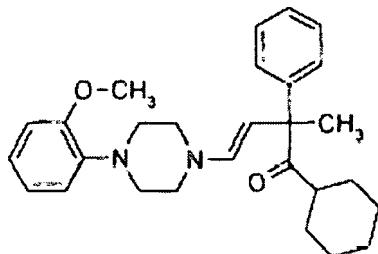
**[0104]** Schema IV, Schritt E: Zu einer Suspension von 13.72 g (0.05310 mol) 4-Cyclohexyl-3-Methyl-4-Oxo-3-Phenylbutyraldehyd und 11.57 g (0.05058 mol) 1-(2'-Methoxyphenyl)piperazin-Hydrochlorid in 391 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 9.7 ml AcOH zugegeben, um das Reaktionsgemisch homogen zu machen. Zu der Reaktionslösung wurden langsam 14.63 g (0.06904 mol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben. Nach Rühren über 4 Tage (die Reaktion sollte in 2–5 h vollständig sein) wurden 200 ml 1N HCl<sub>(aq)</sub> zugegeben, um das Reaktionsgemisch abzuschrecken (pH = 1). Das Gemisch wurde extrahiert mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extract wurde erneut gewaschen mit 200 ml 1N HCl<sub>(aq)</sub> (pH = 1). Beide HCl<sub>(aq)</sub> Waschungen wurden kombiniert und aufbewahrt. Das organische Extract wurde mit 200 ml 1N NaOH<sub>(aq)</sub> gewaschen (pH = 14). Eine Emulsion bildete sich und wurde aufgebrochen durch Zugabe von 100 ml Wasser und 100 ml MTBE. Die organische Phase wurde erneut mit 200 ml 1N NaOH<sub>(aq)</sub> (pH = 14) gewaschen und mit 200 ml 25 % NaCl<sub>(aq)</sub> gewaschen, getrocknet über MgSO<sub>4</sub>, Schwerefiltriert und konzentriert, um 22.74 g rohe Titelverbindung als ein bernsteinartiges Öl zu erhalten. HPLC-Analyse gegenüber reinem Standard zeigte, dass das Rohproduktöl 13.66 g (61.71 %) Titelverbindung hat.

**[0105]** Zu den vereinten HCl-Waschungen wurden 28.44 g NaOH (s) zugegeben, um das Gemisch basisch zu machen (pH = 14). Das trübe Gemisch wurde zweimal extrahiert mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extracte wurden vereint, gewaschen mit 25 % NaCl (aq), getrocknet über MgSO<sub>4</sub>, schwerefiltriert und konzentriert, um 1.86 g bersteinartigen Öl zurückstand zu erhalten, der 0.096g (gesamt = 62.15 %) Titelverbindung und 1.05 g

(10.8 % Ausbeute) 1-(2'-Methoxyphenyl)Piperazin enthielt.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ 7.35–7.43 (m, 2H, Phenyl CH), 7.26–7.32 (m, 3H, Phenyl CH), 6.89–6.96 (m, 2H, Phenyl CH), 6.83–6.88 (m, 2H, Phenyl CH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.80–3.03 (m, 4H, Piperazin CH<sub>2</sub>), 2.34–2.49 (m, 4H, Piperazin CH<sub>2</sub>), 1.91–2.24 (m, 4H), 1.52–1.62 (m, 2H, Cyclohexyl CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 3H, R<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.34–1.48 (m, 2H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.13–1.27 (m, 4H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.00–1.10 (m, 2H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 0.83–1.00 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>).

Alternative Herstellung der endgültigen Titelverbindung.



Herstellung von Enamin.

**[0106]** Schema V, Schritt A: Zu einer Lösung 25.00 g (0.1093 mol) 1-(2'-Methoxyphenyl)piperazin-Hydrochlorid in 42 ml Wasser wurden 14.5 mL (0.109 mol) konzentriertes (29.4 %) NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub> (pH = 9) zugegeben. Das Gemisch wurde zweimal extrahiert mit 250 ml 1:1 (v/v) THF:Toluol. Die organischen Extrakte wurden vereint, getrocknet über MgSO<sub>4</sub>, schwerefiltriert und konzentriert, um 20.17 g (96.00 %) 1-(2'-Methoxyphenyl)piperazin als ein blassgelbes Öl zu erhalten: <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ 6.90–6.97 (m, 2H, Phenyl CH), 6.83–6.90 (m, 3H, Phenyl CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.77–2.91 (m, 8H, Piperazin CH<sub>2</sub>), 2.49–2.53 (m, 1H, NH). Eine Lösung von 9.55 g (0.0370 mol) 4-Cyclohexyl-3-Methyl-4-Oxo-3-Phenylbutyraldehyd in 10 ml iPrOAc zugegeben zu 6.77 g (0.0352 mol) sauberem 1-(2'-Methoxyphenyl)piperazin. Das Gemisch wurde trübe und wandelte sich dann in eine feste Masse, wenn 10 ml iPrOAc zugegeben wurden. Der Feststoff wurde mit 45 ml iPrOAc suspendiert. Nach 1.5 h, war die Reaktion vollständig. Der Feststoff wurde vakuumfiltriert und gewaschen mit 10 ml von iPrOAc und luftgetrocknet, um 9.81 g (64.4 %) reines Enamin als schwachweißes Pulver zu erhalten. Das Filtrat wurde konzentriert, um 6.40 g rohes Enamin zu erhalten;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ 7.31–7.43 (m, 2H, Phenyl CH), 7.20–7.31 (m, 3H, Phenyl CH), 6.82–7.04 (m, 4H, Phenyl CH), 6.06 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CR<sub>3</sub>CH =CH NR<sub>2</sub>(trans)), 4.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CR<sub>3</sub>CH =CH NR<sub>2</sub>(trans)), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.93–3.15 (m, 8H, Piperazin CH<sub>2</sub>), 2.38–2.49 (m, 1H, Cyclohexyl CH), 1.59–1.72 (m, 2H, Cyclohexyl CH<sub>2</sub>), 1.47–1.59 (m, 2H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3H, R<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.21–1.34 (m, 3H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 1.03–1.21 (m, 2H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>), 0.83–1.03 (m, 1H, Cyclohexyl -CH<sub>2</sub>).

Herstellung der endgültigen Titelverbindung.

**[0107]** Schema V, Schritt B: Zu 5.35 g (0.00101 mol) 5 % Pd/C in einem 500 mL Schüttelbehälter nach Parr, der in einem Eisbad gekühlt ist, wurden 8.68 g (0.0201 mol) des oben gebildeten Enamins zugegeben. Zu dem Feststoffgemisch werden 40 ml IPA, gekühlt in einer Kühltruhe (-22 °C) zugegeben. H<sub>2</sub> wurde bei 50 psi eingeführt und das Gemisch wurde für 2 Tage bei RT geschüttelt, um die Reaktion zu vervollständigen. Die schwarze Suspension wurde vakuumfiltriert und konzentriert, um 8.70 g eines farblosen Öls zu erhalten. Der Pd/C-Katalysator wurde mit 50 ml IPA unter Röhren gewaschen. Die schwarze Suspension wurde vakuumfiltriert. Das Filtrat wurde vereint mit 8.70 g Rückstand und konzentriert, um 10.03 g der endgültigen Titelverbindung als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0108]** Zusätzliche Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst sind und die von einem Fachmann in analoger Weise zu den Verfahren hergestellt werden können, die oben beschrieben sind, sind wie folgt:

- 10) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Dihydrobromid;
- 11) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Monohydrobromid;
- 12) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Succinat, 1:1;
- 13) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Succinat, 2:1;
- 14) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Phosphat;
- 15) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-d-Tartrat;
- 16) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-l-Tartrat;
- 17) (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-Maleat;

## Serotonin-1A-Rezeptoraktivität

**[0109]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind selektive Antagonisten bei dem Serotonin-1<sub>A</sub>-Rezeptor. Vorher bekannte Verbindungen mit 1<sub>A</sub>-Rezeptoraktivität haben typischerweise den Nachteil, andere Zentralnervensystemaktivitäten auch zu bearbeiten. Es ist nun gut von Pharmazeuten und Ärzten verstanden, dass Pharmazeutika, welche eine einzige physiologische Aktivität haben, oder welche vielmehr in der gewünschten Aktivität wirksam sind, als in deren anderen Wirkungen viel wünschenswerter zur Therapie sind als Verbindungen (zum Beispiel Pindolol), welche Mehrfachwirkungen bei etwa derselben Dosis haben.

**[0110]** Viele andere bekannte Serotonin-Rezeptor-1<sub>A</sub>-Antagonisten haben typischerweise α-adrenergene, β-adrenergene oder Dopamin-2-Aktivität zudem und sind daher nicht selektiv für 1<sub>A</sub>-Aktivität.

**[0111]** Das 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptorbindungsvermögen der vorliegenden Verbindungen ist durch Modifikation des Bindungstests gemessen worden, der beschrieben worden ist durch Taylor, et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 236, 118–125, 1986); und Wong, et al., Pharm. Biochem. Behav., 46, 173–77 (1993). Membranen für den Bindungstest wurden aus männlichen Sprague-Dawley-Ratten hergestellt (150–250 g). Die Tiere wurden durch Enthaupten getötet und die Gehirne wurden schnell gekühlt und zerschnitten, um Hippocampi zu erhalten. Die Membranen der Hippocampi wurden entweder an diesem Tag hergestellt oder die Hippocampi wurden gefroren gelagert (−70°) bis zum Tag der Präparation. Die Membranen wurden durch Homogenisieren des Gewebes in 40 Volumen eiskaltem Tris-Salzsäurepuffer (50 mM, pH 7,4 bei 22°) präpariert unter Verwendung eines Homogenisierers für 15 Sekunden und das Homogenat wurde bei 39800 × g für 10 Minuten zentrifugiert. Das resultierende Pellet wurde dann resuspendiert in demselben Puffer und der Zentrifugations- und Resuspensionsvorgang wurde drei zusätzliche Male wiederholt, um die Membranen zu waschen. Zwischen zweiten und dritten Waschungen wurden die resuspendierten Membranen für 10 Minuten bei 37° inkubiert, um die Entfernung von endogenen Liganden zu erleichtern. Das endgültige Pellet wurde resuspendiert in 67 mM Tris-HCl, pH 7,4 zu einer Konzentration von 2 mg Gewebe ursprüngliches Nassgewicht/200 µl. Dieses Homogenat wurde gefroren gelagert (−70°) bis zum Tag des Bindungstestes. Jedes Röhrchen für den Bindungstest hatte ein Endvolumen von 800 µl und enthielt folgendes: Tris-HCl (50 mM), Pargylin (10 µM; CaCl<sub>2</sub> (3 mM), [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (1,0 nM), geeignete Verdünnungen der Medikamente von Interesse und Membranresuspension äquivalent zu 2 mg des ursprünglichen Gewebenassgewichtes für einen End-pH von 7,4. Die Teströhren wurden für entweder 10 Minuten oder 15 Minuten bei 37° inkubiert und die Inhalte wurden dann schnell durch GF/B-Filter filtriert (vorbehandelt mit 0,5 % Polyethylenimin), gefolgt von vier ein-ml-Waschungen mit eiskaltem Puffer. Die durch die Filter aufgefangene Radioaktivität wurde quantifiziert durch Flüssigszintillationsspektrometrie und spezifisches [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT-Binden an die 5-HT<sub>1A</sub>-Stellen wurde definiert als Differenz zwischen [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT gebunden in Gegenwart und in Abwesenheit von 10 mM-5-HT.

**[0112]** IC<sub>50</sub>-Werte, d.h. die Konzentration, die erforderlich ist, um 50 % der Bindung zu inhibieren, wurden aus 12-Punkt-Kompetitionskurven bestimmt unter Verwendung von nichtlinearer Regression (SYSTAT, SYSTAT, Inc., Evanston, IL). IC<sub>50</sub>-Werte wurden umgewandelt in K<sub>i</sub>-Werte unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung (Biochem. Pharmacol., 22, 3099–3108 (1973)). Alle Experimente wurden dreimal durchgeführt.

**[0113]** Zusätzliche Bindungstests von einigen der vorliegenden Verbindungen sind durch ein Testverfahren ausgeführt worden, welches eine klonierte Zelllinie verwendet, welche den Serotonin-1<sub>A</sub>-Rezeptor exprimiert, eher als die Hippocampus-Membranen.

**[0114]** Solche klonierten Zelllinien sind beschrieben worden durch Fargin, et al., J. Bio. Chem., 264, 14848–14852 (1989), Aune, et al., J. Immunology, 151, 1175–1183 (1993) und Raymond, et al., Nau-nyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 346, 127–137 (1992). Ergebnisse aus dem Zelllinientest sind im wesentlichen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus dem Hippocampusmembrantest.

5-HT<sub>1A</sub>-Antagonist, in vivo Testsa) 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonismus, subkutaner Test

**[0115]** Verbindungen wurden über einen Bereich von subkutanen Dosen für die Aktivität beim Blockieren des 8-OH-DPAT induzierten Verhaltens und Hypothermie getestet. Unterlippenrücknahme (LLR) und Flachkörperhaltung (FBP) wurden in männlichen Sprague-Dawley-Ratten aufgezeichnet (~ 250 Gramm von Harlan Sprague Dawley). Sowohl LLR als auch FBP wurden auf einer Skala von 0 bis 3 gemessen (Wolff et al., 1997). Bei dem LLR-Verhaltenstest zeigte "0" normale Lippenposition an; "1" zeigte eine leichte Trennung der Lippen an; "2" zeigte an, dass die Lippen offen waren mit einigen Zähnen sichtbar; "3" zeigte an, dass die Lippen voll-

ständig offen waren mit sämtlichen Frontzähnen exponiert. In dem FBP-Test zeigte ein Punktestand von "0" normale Körperhaltung an; "1" zeigte, dass der Magen auf dem Boden war mit dem Rücken in seiner normalen runden Position; "2" zeigte an, dass der Magen auf dem Boden war mit dem Rücken gestreckt und ansteigend von den Schultern zu den Hüften; "3" zeigte an, dass der Magen in den Boden gepresst war und der Rücken abgeflacht mit den Schultern und Hüften eben. Die Rumpfkörpertemperatur wurde aufgezeichnet durch rektale Probe, 5,0 cm eingeschoben unmittelbar nach den Verhaltensmessungen. Die Ratten wurden subkutan injiziert mit einer Verbindung (bei 0, 0,3, 1,0 und 3,0 mg/kg) 35 Minuten vor Punktemessung und das 8-OH-DPAT (0,1 mg/kg subkutan) wurde 20 Minuten vor dem Punktezählen injiziert.

#### b) 5-HT<sub>1A</sub>-Antagonist subkutaner Test

**[0116]** Die Verbindungen wurden auch bei hoher Dosis von 10 mg/kg subkutan allein verwendet, um zu sehen, ob sie 5-HT<sub>1A</sub>-antagonistenartige Hypothermie induzierten.

**[0117]** Die potente Serotonin-1<sub>A</sub>-Rezeptoraktivität der vorliegenden Verbindungen gibt ihnen eine Anzahl von pharmazeutischen und therapeutischen Anwendungen. Eine dieser Anwendungen ist ein Verfahren zum Unterstützen von Leuten, welche abhängig von der Verwendung von Tabak oder Nikotin sind, um die Gewohnheit zu unterbrechen.

#### Tabak- oder Nikotinentzug

**[0118]** Es ist wohlbekannt, dass die chronische Verabreichung von Nikotin zu Toleranz und ggf. Abhängigkeit führt. Die Verwendung von Tabak ist extrem weit verbreitet in allen Ländern geworden, trotz wohlbekannter schädlicher Wirkungen der Verwendung von Tabak in all seinen Formen. Es ist klar, dass Tabakverwendung extrem verhaltensbildend ist, wenn nicht suchtbildend und, dass seine Verwendung dem Anwender Gefühle bietet, welche angenehm und willkommen sind, obwohl der Verwender sich vollständig bewusst über die langfristigen drastischen Krankheitswirkungen seiner Verwendung ist.

**[0119]** Eher kürzlich fanden vehemente Kampagnen gegen die Verwendung von Tabak statt und es ist nun Allgemeinwissen, dass das Aufhören des Rauchens zahlreiche unangenehme Entzugssymptome mit sich bringt, welche Reizbarkeit, Angst, Ruhelosigkeit, Konzentrationsschwäche, Unbesonnenheit, Schlaflosigkeit, Zittern, verstärkten Hunger und Gewichtszunahme umfassen und natürlich ein Verlangen nach Tabak.

**[0120]** Zur Zeit ist es wahrscheinlich die am weitesten verwendete Therapie, dass Aufhören von Tabakverwendung zu unterstützen, einen Nikotinersatz zu verwenden, durch die Verwendung von Nikotinkaugummi oder Nikotin abgebenden transdermalen Pflastern. Es ist weit bekannt hingegen, dass Nikotinersatz weniger wirksam ohne verhaltensmodifizierende psychologische Behandlung und Training ist.

**[0121]** Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist breit anwendbar beim Unterstützen von Personen, welche ihre Verwendung von Tabak oder Nikotin aufhören oder vermindern wollen. Am gewöhnlichsten ist die Form der Tabakverwendung das Rauchen, am gewöhnlichsten das von Zigaretten. Die vorliegende Erfindung ist hingegen auch hilfreich beim Unterstützen des Abbrechens des Verhaltens von allen Typen von Tabakrauchen sowie die Verwendung von Schnupftabak, Kautabak, usw.. Das vorliegende Verfahren ist auch hilfreich, für jene, welche ihre Verwendung von Tabak ersetzt oder teilweise ersetzt haben mit der Verwendung von Nikotinersatztherapie. Daher können solche Patienten darin unterstützt werden, vollständig deren Abhängigkeit von Nikotin in all seinen Formen zu vermindern oder sogar wegzulassen.

**[0122]** Es wird verstanden werden, dass die vorliegende Erfindung nützlich ist zum Verhindern oder Erleichtern der Entzugssymptome, welche Patienten beeinträchtigen, die versuchen, deren Verwendung von Tabak oder Nikotin zu eliminieren oder zu vermindern. Die gewöhnlichen Entzugssymptome solcher Leute schließen wenigstens ein, Reizbarkeit, Angst, Ruhelosigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, nervöses Zittern, verstärkter Hunger und Gewichtszunahme, Unbesonnenheit und das Verlangen nach Tabak oder Nikotin. Die Vorbeugung oder Erleichterung solcher Symptome, wenn sie hervorgerufen werden oder auftreten in Verbindung mit Aufhören oder vermindern des Gebrauchs von Tabak oder Nikotin des Patienten ist ein gewünschtes Ergebnis der vorliegenden Erfindung und ein wichtiger Aspekt von ihr.

**[0123]** Die vorliegende Erfindung wird durchgeführt durch Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel I oder Formel Ia an einen Patienten, welcher eine Verminderung oder ein Aufhören von Tabak- oder Nikotinverwendung braucht oder sie ausführt.

**[0124]** Wie hierin verwendet betrifft der Ausdruck "Patient" ein warmblütiges Tier wie ein Säugetier. Eingeschlossen in den Ausdruck "Patient" sind Menschen, Hunde, Ratten, Mäuse und dergleichen. Es wird verstanden, dass der bevorzugte Patient ein Mensch ist.

**[0125]** Eine wirksame Menge einer Verbindung von Formel I oder Formel Ia ist die Menge oder Dosis der Verbindung, welche die gewünschte Wirkung oder Behandlung ergibt. Die Dosis von Formel I oder Formel Ia, die zu verabreichen ist, ist wirksam über einen weiten Dosisbereich, im Allgemeinen ist dies von etwa 1 bis etwa 200 mg/Tag; wie gewöhnlich kann die tägliche Dosis als einzelne Pille oder in aufgeteilten Dosen verabreicht werden, abhängig von der Einschätzung des mit dem Fall beauftragten Arztes. Ein bevorzugter Bereich von Dosen ist von etwa 5 bis etwa 100 mg/Tag; andere Dosisbereiche, welche unter bestimmten Umständen bevorzugt werden können, sind von etwa 10 bis etwa 50 mg/Tag; von etwa 5 bis etwa 50 mg/Tag; von etwa 10 bis etwa 25 mg/Tag und ein speziell bevorzugter Bereich ist von etwa 20 bis etwa 25 mg/Tag. Es wird verstanden werden, dass die Dosis für einen vorgegebenen Patienten immer von der Einschätzung des beaufsichtigenden Arztes festgesetzt werden muss und, dass die Dosis Gegenstand einer Modifikation basierend auf der Größe des Patienten, der schlanken oder fetten Natur des Patienten, den Merkmalen der speziellen gewählten Verbindung, der Intensität der Tabakgewohnheit des Patienten, der Intensität der Entzugssymptome des Patienten und psychologischen Faktoren ist, welche die physiologischen Antworten des Patienten beeinträchtigen können.

**[0126]** Die Wirkung der Verbindungen beim Erleichtern der Symptome von Nikotinentzug wurde in Ratten durch einen Hörschrecktest bewertet, welcher wie folgt durchgeführt wurde.

#### Verfahren für Nikotinentzugs-Untersuchungen

**[0127]** Tiere: Männliche Long Evans-Ratten wurden individuell in einer kontrollierten Umgebung für einen 12 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus untergebracht und man gab ihnen freien Zugang zu Purina-Nagetierzucker (Purina Rodent Chow) und Wasser. Alle Behandlungsgruppen enthielten 8–10 Ratten.

**[0128]** Chronische Nikotinbehandlung: Ratten wurden anästhesiert, mit Halothan und Alzet™ osmotischen Minipumpen (Alza Corporation, Palo Alto, CA, Modell 2ML2) wurden subkutan implantiert. Nikotinditartrat wurde gelöst in physiologischer Salzlösung. Pumpen wurden entweder mit Nikotinditartrat (6 mg/kg Base/Tag) oder physiologischer Salzlösung gefüllt. Zwölf Tage nach Implantation der Pumpen wurden die Ratten mit Halothan anästhesiert und die Pumpen entfernt.

**[0129]** Hörschreckantwort: Die sensorischen motorischen Reaktionen [Beobachtungs-Schreckantwort (Spitzenamplitude  $V_{max}$ )] von individuellen Ratten wurde aufgezeichnet unter Verwendung von San Diego Instruments Schreckkammern (San Diego, CA). Schrecksitzungen bestanden aus einer 5-minütigen Anpassungsperiode und einem Hintergrundgeräuschpegel von  $70 \pm 3$  dB, unmittelbar gefolgt durch 25 Aussetzungen gegenüber Hörstimulation ( $120 \pm 2$  dB Geräusch, 50 ms Dauer), präsentiert bei 8-Sekunden-Intervallen. Spitzen-Schreckamplituden wurden dann als Durchschnitt genommen für alle 25 Aussetzungen von Stimulation für jede Sitzung. Das Hörschreckantworten wurde bewertet täglich bei 24-Stunden-Intervallen an den Tagen 1–4, die dem Nikotinentzug folgten.

#### Kombination mit Wiederaufnahme-Inhibitoren

**[0130]** Eine weitere Anwendung der Verbindungen von Formel I oder Formel Ia ist deren Verwendung in Kombination mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, um weiterhin die Wirkung von solchen Medikamenten beim Verstärken der Verfügbarkeit von Serotonin sowie Norepinephrin und Dopamin im Gehirn von Patienten zu potenzieren, an welchen die Medikamentenkombination verabreicht wird. Typische und geeignete Serotonin-Wiederaufnahmehinhibitoren (SRI) sind Fluoxetin, Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran, Citalopram, Fluvoxamin und Paroxetin. Demgemäß ergibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Potenzieren der Wirkung eines Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitors, insbesondere eines aus der Gruppe, die besteht aus Fluoxetin, Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran, Citalopram, Fluvoxamin und Paroxetin beim Erhöhen der Verfügbarkeit von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin im Gehirn, umfassend die Verabreichung des Serotonin-Wiederaufnahmehinhibitoren in Kombination mit einer Verbindung von Formel I oder Formel Ia. Die Erfindung ergibt auch pharmazeutische Zusammensetzungen, welche einen Serotonin-Wiederaufnahmehinhibitor in Kombination mit einer Verbindung von Formel I oder Formel Ia umfassen und ein Verfahren zum Testen eines pathologischen Zustandes, welcher erzeugt wird durch oder abhängig ist von verminderter Verfügbarkeit von Serotonin, Dopamin oder Norepinephrin, welches Verfahren das Verabreichen derselben verbundenen Therapie an einem Patienten umfasst, der solch eine Behandlung braucht.

**[0131]** Fluoxetin, N-Methyl-3-(p-Trifluormethylphenoxy)-3-Phenylpropylamin wird vermarktet in einer Hydrochloridsalzform und als racemisches Gemisch seiner beiden Enantiomere. US Patent 4,314,081 ist eine frühe Referenz für diese Verbindung. Robertson, et al., J. Med. Chem., 31, 1412 (1988) lehrten die Trennung der R- und S-Enantiomere von Fluoxetin und zeigen, dass deren Aktivität als Serotonin-Wiederaufnahmehinhibitoren ähnlich zueinander ist. In diesem Dokument wird das Wort "Fluoxetin" verwendet als jedes Säureadditionssalz oder die freie Base bedeutend und als entweder das racemische Gemisch oder einer von den R- und S-Enantiomeren umfassend.

**[0132]** Duloxetin, N-Methyl-3-(1-Naphtalenyloxy)-3-(2-Thienyl)Propanamin wird gewöhnlich verabreicht als Hydrochloridsalz und ins seinem (+)-Enantiomer. Es wurde zuerst gelehrt durch US Patent 4,956,388, welches seine hohe Potenz zeigt. Das Wort "Duloxetin" wird hier verwendet werden, um jedes Säureadditionssalz oder die freie Base des Moleküls zu bezeichnen.

**[0133]** Venlafaxin ist bekannt in der Literatur und sein Syntheseverfahren und seine Aktivität als Inhibitor von Serotonin- und Norepinephrin-Aufnahme sind gelehrt durch US Patent 4,761,501. Venlafaxin wird identifiziert als Verbindung A in diesem Patent.

**[0134]** Milnacipran (N,N-Diethyl-2-Aminomethyl-1-Phenylcyclopropancarboxamid) wird gelehrt durch U.S. Patent 4,478,836, welches Milnacipran in seinem Beispiel 4 herstellte. Das Patent beschreibt seine Verbindungen als Antidepressiva. Moret, et al., Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985), beschreiben seine pharmakologischen Wirkungen.

**[0135]** Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)Propyl]-1-(4-Fluorphenyl)-1,3-Dihydro-5-Isobenzofurancarbonitril ist offenbart in U.S. Patent 4,136,193 als ein Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor. Seine Pharmakologie wurde offenbart durch Christensen, et al., Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977), und Berichte seiner klinischen Wirksamkeit bei Depression können gefunden werden in Dufour, et al., Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987), und Timmerman, et al., ibid., 239.

**[0136]** Fluvoxamin, 5-Methoxy-1-[4-(Trifluormethyl)Phenyl]-1-Pentanon- O-(2-Aminoethyl)Oxim, wird gelehrt durch U.S. Patent 4,085,225. Wissenschaftliche Artikel über das Medikament sind veröffentlicht worden von Claassen, et al., Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); und De Wilde, et al., J. Affective Disord., 4, 249 (1982); und Benfield, et al., Drugs, 32, 313 (1986).

**[0137]** Paroxetin, trans-(-)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)Methyl]-4-(4-Fluorphenyl)Piperidin, kann gefunden werden in U.S. Patenten 3,912,743 und 4,007,196. Berichte der Wirkung des Medikaments sind in Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan, et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Laursen, et al., Acta Psychiatr. Scand., 71, 249 (1985); und Battegay, et al., Neuropsychobiology, 13, 31 (1985).

**[0138]** Allgemein werden Kombinationen und Verfahren einer Behandlung unter Verwendung von Fluoxetin oder Duloxetin als der SRI bevorzugt.

**[0139]** Es wird vom fachmännischen Leser verstanden werden, dass alle der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Verbindungen in der Lage sind, Salze zu bilden, und dass die Salzformen von Pharmazeutika am gewöhnlichsten verwendet werden, oft, da sie schneller kristallisiert und gereinigt werden können als die freien Basen. In allen Fällen wird die Verwendung der oben als Salze beschriebenen Pharmazeutika in der Beschreibung hier beabsichtigt und ist häufig bevorzugt und pharmazeutisch verträgliche Salze von allen der Verbindungen sind in deren Namen umfasst.

**[0140]** Die Dosierungen der in der vorliegenden Kombination verwendeten Medikamente müssen in der Endanalyse festgesetzt werden von dem mit dem Fall beauftragten Arzt unter Anwendung des Wissens von den Medikamenten, den Eigenschaften der Medikamente in Kombination wie durch klinische Versuche und den Merkmalen des Patienten, einschließlich anderer Krankheiten als jenen, für welche der Arzt den Patienten behandelt. Allgemeine Umrisse von Dosen und einige bevorzugte Dosen werden geliefert. Dosierungsrichtlinien für einige der Medikamente werden zuerst getrennt angegeben, um eine Richtlinie für jede gewünschte Kombination zu erzeugen, würde man die Richtlinien für jede der Medikamentbestandteile wählen.

**[0141]** Fluoxetin: von etwa 1 bis etwa 80 mg, einmal/Tag; bevorzugt von etwa 10 bis etwa 40 mg einmal/Tag; bevorzugt für Bulimia und Zwangsnurose, von etwa 20 bis etwa 80 mg einmal/Tag;  
Duloxetin: von etwa 1 bis etwa 30 mg einmal/Tag; bevorzugt von etwa 5 bis etwa 20 mg einmal/Tag;  
Venlafaxin: von etwa 10 bis etwa 150 mg ein-dreimal/Tag; bevorzugt von etwa 25 bis etwa 125 mg dreimal/Tag;

Milnacipran: von etwa 10 bis etwa 100 mg ein-zweimal/Tag; bevorzugt von etwa 25 bis etwa 50 mg zweimal/Tag;

Citalopram: von etwa 5 bis etwa 50 mg einmal/Tag; bevorzugt von etwa 10 bis etwa 30 mg einmal/Tag;

Fluvoxamin: von etwa 20 bis etwa 500 mg einmal/Tag; bevorzugt von etwa 50 bis etwa 300 mg einmal/Tag;

Paroxetin: von etwa 5 bis etwa 100 mg einmal/Tag; bevorzugt von etwa 50 bis etwa 300 mg einmal/Tag.

**[0142]** Allgemeiner ausgedrückt würde man eine Kombination der vorliegenden Erfindung durch Verwenden einer Dosierung von SRI gemäß dem Geiste der obigen Richtlinie und Wählen einer Dosierung der Verbindung von Formel I oder Formel Ia in den oben gelehrt Bereichen kreieren.

**[0143]** Die verbundene Therapie der vorliegenden Erfindung wird durch Verabreichen eines SRI zusammen mit einer Verbindung von Formel I oder Formel Ia in jeder Weise durchgeführt, welche wirksame Gehalte von den beiden Verbindungen im Körper zur gleichen Zeit liefert. All die betrachteten Verbindungen sind oral verfügbar und werden normalerweise oral verabreicht und somit wird orale Verabreichung für die verbundene Kombination bevorzugt. Sie können zusammen in einer Einzeldosierungsform verabreicht werden oder können getrennt verabreicht werden.

**[0144]** Hingegen ist orale Verabreichung nicht der einzige Weg oder selbst der einzige bevorzugte Weg. Zum Beispiel kann transdermale Verabreichung sehr wünschenswert sein für Patienten, welche vergesslich oder launisch bei oraler Aufnahme von Medizin sind. Eines der Medikamente kann durch einen Weg wie oral verabreicht werden und das andere kann durch transdermalen, perkutanen, intravenösen, intramuskulären, intranasalen oder intrarektalen Weg unter bestimmten Umständen verabreicht werden. Der Verabreichungsweg kann auf jede Weise variiert werden, begrenzt durch die physischen Eigenschaften der Medikamente und die Bequemlichkeit des Patienten und des Fürsorgers.

**[0145]** Es wird hingegen für die verbundene Kombination, die zu verabreichen ist, bevorzugt, dass sie als pharmazeutische Einzelzusammensetzung verabreicht wird und so sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die sowohl ein SRI als auch eine Verbindung von Formel I oder Formel Ia einschließen, wichtige Ausführungen der vorliegenden Erfindung. Die Zusammensetzungen können jede physikalische Form annehmen, welche pharmazeutisch verträglich ist, aber oral verwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind besonders bevorzugt.

**[0146]** Solche verbundenen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten eine wirksame Menge von jeder der Verbindungen, welche wirksame Menge auf die tägliche Dosis der zu verabreichenden Verbindungen bezogen ist. Jede verbundene Dosierungseinheit kann die täglichen Dosen der beiden Verbindungen enthalten oder kann eine Fraktion der täglichen Dosen enthalten wie ein Drittel der Dosen.

**[0147]** Alternativ kann jede Dosierungseinheit die gesamte Dosis von einer der Verbindungen enthalten und eine Fraktion der Dosis der anderen Verbindung. In solch einem Fall würde der Patient täglich eine der Kombinationsdosierungseinheiten nehmen und eine oder mehrere andere Einheiten, die nur eine der anderen Verbindung enthält. Die Mengen jedes Medikaments, das in jeder Dosierungseinheit enthalten zu sein hat, hängt von der Identität der für die Therapie gewählten Medikamente ab und anderen Faktoren wie der Indikation, für welche die verbundene Therapie gegeben wird.

**[0148]** Wie oben angegeben ist der Nutzen der verbundenen Therapie ihre Fähigkeit, die Verstärkung bei der Verfügbarkeit von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin zu erhöhen, die durch SRI-Verbindungen verursacht werden, was zu verbesserter Aktivität bei Behandlung der verschiedenen unten detailliert beschriebenen Zustände führt. Die Verstärkung der Verfügbarkeit von Serotonin ist besonders wichtig und ist ein bevorzugter Aspekt der Erfindung. Die Erfindung liefert weiterhin einen schnelleren Wirkungsstart als gewöhnlich durch Behandlung mit SRI allein.

**[0149]** Bevorzugte pathologische zu behandelnde Zustände, die durch das vorliegende Verfahren von verbundener Therapie zu behandeln sind, umfassen Depression, Fresssucht, Zwangsnurose und Fettleibigkeit. Andere bevorzugte Zustände, die spezifischer für Kombinationen sind, einschließlich vorzugsweise Duloxetin aber auch Venlafaxin und Milnacipran, ist urinäre Inkontinenz.

**[0150]** Depression in ihren vielen Variationen ist kürzlich viel sichtbarer für die Öffentlichkeit geworden als sie früher war. Es wird nun als eine extrem schädigende Störung bezeichnet und eine, welche einen überraschend großen Anteil der Bevölkerung beeinträchtigt. Selbstmord ist das extremste Symptom von Depression, aber Millionen von Menschen, die nicht so drastisch beeinträchtigt sind, leben in unannehmlicher und teilweiser oder

vollständiger Nutzlosigkeit und beeinträchtigen deren Familien auch durch deren Beeinträchtigung. Die Einführung von Fluoxetin war ein Durchbruch bei der Behandlung von Depression und Depressivität ist nun sehr viel wahrscheinlicher, diagnostiziert und behandelt zu werden als dies lediglich ein Jahrzehnt zuvor war. Duloxetin ist in klinischen Studien für die Behandlung von Depression.

**[0151]** Depression ist oft verbunden mit anderen Krankheiten und Zuständen oder hervorgerufen durch andere Zustände. So ist sie verbunden mit Parkinson-Krankheit, mit HIV, mit Alzheimer-Krankheit und mit dem Missbrauch von anabolischen Steroiden. Depression kann auch verbunden sein mit dem Missbrauch jeglicher Substanz oder kann verbunden sein mit Verhaltensproblemen, resultierend aus oder auftretend in Kombination mit Kopfverletzungen, mentaler Verlangsamung oder Infarkt. Depression in all ihren Variationen ist ein bevorzugtes Behandlungsziel mit der vorliegend verbundenen Therapiemethode und Zusammensetzungen.

**[0152]** Zwangsneurose tritt bei einer großen Vielzahl von Graden und Symptomen auf, allgemein verbunden mit dem unkontrollierbaren Drang des Patienten, nutzlose, ritualistische Handlungen vorzunehmen. Behandlungen des Kaufens, Bestellens, Putzens und dergleichen jenseits von jeglichem rationalen Bedarf oder Rationalität sind die äußersten Merkmale der Krankheit. Ein derart beeinträchtigter Patient kann unfähig sein, irgendetwas zu tun, außer den durch die Krankheit geforderten Ritualen. Fluoxetin ist in den Vereinigten Staaten und anderen Ländern zur Behandlung von Zwangsneurose zugelassen und wurde für wirksam befunden.

**[0153]** Fettleibigkeit ist ein häufiger Zustand in der amerikanischen Bevölkerung. Es ist gefunden worden, dass Fluoxetin einen fettleibigen Patient in die Lage versetzen wird, Gewicht zu verlieren, mit dem resultierenden Nutzen für den Kreislauf- und Herzzustand des Patienten sowie allgemeinem Wohlergehen und Energie.

**[0154]** Urinäre Inkontinenz wird allgemein als Stress klassifiziert oder Drang, zu Inkontinenz, abhängig davon, wie ihre Ursache das Unvermögen hervorruft, die Sphinctermuskeln bzw. Beckenmuskeln zu kontrollieren oder die Überaktivität der Blasenmuskeln. Duloxetin kontrolliert beide Typen von Inkontinenz oder beide Typen auf einmal und ist daher wichtig für viele Leute, welche unter dieser beschämenden und behindernden Störung leiden.

**[0155]** Die vorliegende Kombination ist nützlich für die Behandlung vieler anderer Krankheiten, Störungen und Zustände, ebenfalls wie unten dargelegt. In vielen Fällen werden die zu erwähnenden Krankheiten klassifiziert in der International Classification of Diseases, 9. Auflage (ICD) oder dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. überarbeitete Version, veröffentlicht von der American Psychiatric Association (DSM). In solchen Fällen werden ICD- oder DSM-Codenummern unten zur Vereinfachung für den Leser bereitgestellt.

**[0156]** Depression, ICD 296.2 & 296.3, DSM 296, 294.80, 293.81, 293.82, 293.83, 310.10, 318.00, 317.00

Migräne

Schmerz, insbesondere neuropathischer Schmerz

Bulimia, ICD 307.51, DSM 307.51

premenstruales Syndrom oder Spätlatealphasensyndrom, DSM 307.90

Alcoholismus, ICD 305.0, DSM 305.00 & 303.90

Tabakmißbrauch, ICD 305.1, DSM 305.10 & 292.00

Panische Störung, ICD 300.01, DSM 300.01 & 300.21

Angst, ICD 300.02, DSM 300.00

post-traumatisches Syndrom, DSM 309.89

Gedächtnisverlust, DSM 294.00

Altersdemenz, ICD 290

soziale Phobie, ICD 300.23, DSM 300.23

Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivitätsstörung, ICD 314.0

disruptive Verhaltensstörungen, ICD 312

Impulskontrollstörungen, ICD 312, DSM 312.39 & 312.34

Grenzpersönlichkeitsstörung, ICD 301.83, DSM 301.83

Chronisches Müdigkeitssyndrom

Vorzeitiger Samenerguß, DSM 302.75

Erektionsschwierigkeit, DSM 302.72

Nervöse Anorexie, ICD 307.1, DSM 307.10

Schlafstörungen, ICD 307.4

Autismus

Mutismus

## Trichotillomanie

**[0157]** Weiterhin sind die Verbindungen von Formel I oder Formel Ia insbesondere nützlich zum Lindern der Symptome des Aufhörens des Rauchens oder Nikotinentzugs, wenn in Kombination mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor verabreicht. Die SRIs, die zu verwenden sind bei diesen Behandlungsverfahren, und die Verabreichungsverfahren sind wie oben beschrieben. Die Verwendung der vorliegenden Verbindungen mit SRIs in Patienten, die danach streben, den Gebrauch von Tabak oder Nikotin zu stoppen, liefert überraschenderweise vollständige Linderung der gewöhnlichen schmerzlichen oder schädigenden Symptome von solchen Patienten, einschließlich Nervosität, Reizbarkeit, Sucht, exzessiver Appetit, Angst, Depression in vielen Formen, Unvermögen, sich zu konzentrieren und dergleichen.

## Therapeutische Anwendungen

**[0158]** Die Verbindungen von Formel I oder Formel Ia sind nützlich für andere wichtige therapeutische Zwecke sowie in Kombination mit SRIs und bei Nikotinentzug oder Fällen des Aufhörens des Rauchens. Insbesondere sind die Verbindungen nützlich für den Antagonismus bei dem Serotonin- $1_A$ -Rezeptor und werden dementsprechend zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Zuständen verwendet, die hervorgerufen werden oder beeinträchtigt werden durch die exzessive Aktivität dieses Rezeptors.

**[0159]** Spezieller sind die Verbindungen von Formel I oder Formel Ia verwendbar bei der Behandlung von Angst, Depression, Anspannung, kognitiven Störungen, Psychose, Schlafstörungen, gastrischen Mobilitätsstörungen, sexueller Fehlfunktion, Hirntrauma, Gedächtnisverlust, Appetitstörungen und Fettleibigkeit, Substanzmissbrauch, Zwangsnurose, panischer Störung und Migräne.

**[0160]** Angst und ihr häufiger Mitläufer, panische Störung können speziell in Verbindung mit den vorliegenden Verbindungen erwähnt werden. Das Thema wird sorgfältig erklärt durch das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, veröffentlicht von der American Psychiatric Association, welches Angst unter ihrer Kategorie 300.02 klassifiziert. Eine weitere besonders bezeichnete Störung ist Depression und die Gruppe von depressionsbezogenen Störungen, welche oben in der Diskussion von verbundener Therapie mit SRIs diskutiert sind.

## Pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0161]** Es ist gewöhnlich, Pharmazeutika zur Verabreichung zu formulieren, um Kontrolle über die Dosierung und Stabilität des Produktes beim Verschicken und Lagern zu ergeben und die gewöhnlichen Verfahren zur Formulierung sind vollständig auf die Verbindungen von Formel I und Formel Ia anwendbar. Solche Zusammensetzungen, die wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen, sind wertvoll und neu aufgrund der Gegenwart der Verbindungen von Formel I oder Formel Ia darin. Obwohl pharmazeutische Chemiker sich sehr bewusst über viele wirksame Wege sind, Pharmazeutika zu formulieren, welche Technologie auf die vorliegenden Verbindungen anwendbar ist, wird einige Diskussion des Themas hier zur Bequemlichkeit des Lesers gegeben.

**[0162]** Die gewöhnlichen Verfahren zur Formulierung, die in der pharmazeutischen Wissenschaft verwendet werden und gewöhnliche Typen von Zusammensetzungen können verwendet werden, einschließlich Tabletten, kaubaren Tabletten, Kapseln, Lösungen, parenteralen Lösungen, intranasalen Sprays oder Pulvern, Pastillen, Zäpfchen, transdermale Pflaster und Suspensionen. Allgemein enthalten Zusammensetzungen von etwa 0,5 % bis 50 % der Gesamtverbindung, abhängig von der gewünschten Dosis und dem zu verwendenden Zusammensetzungstyp. Die Menge der Verbindung von Formel I oder Formel Ia ist hingegen am besten als die wirksame Menge definiert, d.h. die Menge der Verbindung, welche die gewünschte Dosis an den Patienten ergibt, der eine solche Behandlung braucht. Die Aktivität der Verbindungen hängt nicht von der Natur der Zusammensetzung ab, so dass die Zusammensetzungen allein zur Bequemlichkeit und Wirtschaftlichkeit gewählt und formuliert werden. Jede Verbindung kann in jeder gewünschten Form der Zusammensetzung formuliert werden. Etwas Diskussion von verschiedenen Zusammensetzungen wird angegeben werden, gefolgt von einigen typischen Formulierungen.

**[0163]** Kapseln werden hergestellt durch Mischen der Verbindung mit einem geeigneten Verdünnungsmittel und Einfüllen der genauen Menge des Gemisches in Kapseln. Die gewöhnlichen Verdünnungsmittel umfassen inerte pulverförmige Substanzen wie Stärke in vielen verschiedenen Arten, pulverförmige Cellulose, speziell kristalline und mikrokristalline Cellulose, Zucker wie Fructose, Mannitol und Sucrose, Körnermehle und ähnliche essbare Pulver.

**[0164]** Tabletten werden durch direkte Kompression, durch Nassgranulierung oder durch Trockengranulierung hergestellt. Ihre Formulierungen schließen gewöhnlich Verdünnungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel und Trennmittel sowie die Verbindung ein. Typische Verdünnungsmittel schließen zum Beispiel ein verschiedene Typen von Stärke, Lactose, Mannitol, Caolin, Calciumphosphat oder -sulfat, anorganische Salze wie Natriumchlorid und pulverförmigen Zucker. Gepulverte Cellulosederivate sind auch verwendbar. Typische Tablettenbindemittel sind Substanzen wie Stärke, Gelatine und Zucker wie Lactose, Fructose, Glucose und dergleichen. Natürliche und synthetische Gummis sind auch geeignet, einschließlich Acacia, Alginate, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidin und dergleichen. Polyethylenlykol, Ethylcellulose und Wachse können auch als Bindemittel dienen.

**[0165]** Ein Gleitmittel ist in einer Tablettenformulierung notwendig, um die Tablette und Stanzungen am Anheften an der Düse zu hindern. Das Gleitmittel wird unter solch gleitenden Feststoffen gewählt wie Talk, Magnesium- und Calciumstearat, Stearinsäure und hydrogenierten Pflanzenölen.

**[0166]** Tabletten trennmittel sind Substanzen, welche schwelten, wenn sie befeuchtet werden, um die Tablette aufzubrechen und die Verbindung freisetzen. Sie schließen Stärken, Tone, Cellulosen, Algen und Gummis ein. Spezieller können Korn- und Kartoffelstärken, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Holzcellulose, gepulverter natürlicher Schwamm, Kationenaustauschharze, Algininsäure, Guar-Gummi, Zitronenmark und Carboxymethylcellulose beispielsweise verwendet werden sowie Natriumlaurylsulfat.

**[0167]** Enterische Formulierungen werden häufig verwendet, um einen Wirkstoff vor den stark sauren Inhalten des Magens zu schützen. Solche Formulierungen werden erzeugt durch Beschichten einer Feststoffdosierungsform mit einem Film bzw. Folie eines Polymers, welches in sauren Umgebungen unlöslich ist und löslich in basischen Umgebungen. Exemplarische Folien sind Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat.

**[0168]** Tabletten werden oft beschichtet mit Zucker als Geschmack und Versiegelung oder mit filmbildenden Schutzmitteln, um die Lösungseigenschaften der Tablette zu modifizieren. Die Verbindungen können auch als kaubare Tabletten formuliert werden durch Verwendung von großen Mengen von wohlschmeckenden Substanzen wie Mannitol in der Formulierung wie es derzeit wohl etablierte Praxis ist. Sofort auflösende tablettenartige Formulierungen werden auch derzeit häufig verwendet, um sicherzustellen, dass der Patient die Dosierungsform einnimmt und die Schwierigkeit des Herunterschlucken fester Gegenstände zu vermeiden, was einige Patienten stört.

**[0169]** Wenn es gewünscht wird, die Kombination als Zäpfchen zu verabreichen, können gewöhnliche Grundstoffe verwendet werden. Cocoabutter ist ein traditioneller Zäpfchengrundstoff, der durch Zugabe von Wachsen modifiziert werden kann, um seinen Schmelzpunkt leicht zu erhöhen. Wassermischbare Zäpfchengrundstoffe, insbesondere umfassend Polyethylenlykole verschiedener Molekulargewichte sind ebenfalls breit verwendet.

**[0170]** Transdermale Pflaster sind in letzter Zeit beliebt geworden. Typischerweise umfassen sie eine harzartige Zusammensetzung, in welcher die Medikamente gelöst werden oder sich teilweise lösen, welche in Kontakt mit der Haut durch eine Folie gehalten werden, welche die Zusammensetzung schützt. Viele Patente sind auf diesem Gebiet kürzlich erschienen. Andere kompliziertere Pflasterzusammensetzungen sind auch in Gebrauch, insbesondere jene, die eine Membran haben, die mit unzähligen Poren durchbrochen ist, durch welche die Medikamente durch osmotische Wirkung gepumpt werden.

**[0171]** Die folgenden typischen Formulierungen werden zum Interesse und Information des pharmazeutischen Wissenschaftlers angegeben.

#### Formulierung 1

**[0172]** Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Beispiel 1	20 mg
Getrocknete Stärke	200 mg
Magnesiumstearat	<u>10 mg</u>
Gesamt	230 mg

## Formulierung 2

**[0173]** Eine Tablette wird hergestellt unter Verwendung der Inhaltsstoffe hierunter:

	Menge (mg/Kapsel)
Beispiel 2	10 mg
mikrokristalline Cellulose	400 mg
pyrogene Kieselsäure	10 mg
Stearinsäure	<u>5 mg</u>
Gesamt	425 mg

**[0174]** Die Verbindungen werden gemischt und komprimiert, um Tabletten zu bilden, die jede 425 mg wiegen.

## Formulierung 3

**[0175]** Tabletten, die jede 10 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt gemacht:

Beispiel 3	10 mg
Stärke	45 mg
mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10% Lösung in Wasser)	4 mg
Natriumcarboxymethyl-Stärke	4.5 mg
Magnesiumstearat	0.5 mg
Talk	<u>1 mg</u>
Gesamt	100 mg

**[0176]** Der Wirkstoff, Stärke und Cellulose werden durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 45 geführt und sorgfältig gemischt. Die wässrige Polyvinyl-Pyrrolidon-haltige Lösung wird mit dem resultierenden Pulver gemischt und das Gemisch dann durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 14 geführt. Die so erzeugten Granulate werden bei 50°C getrocknet und durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 18 geführt. Die Natriumcarboxymethyl-Stärke, Magnesiumstearat und Talk, vorher durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 60 geführt, werden dann den Granulaten zugegeben, welche nach dem Mischen auf einer Tablettenmaschine gepresst werden, um Tabletten zu ergeben, die jede 100 mg wiegen.

## Formulierung 4

**[0177]** Kapseln, die jede 30 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt gemacht:

Beispiel 4	30 mg
Stärke	59 mg
Mikrokristalline Cellulose	59 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
Gesamt	150 mg

**[0178]** Der Wirkstoff, Cellulose, Stärke, und Magnesiumstearat werden gemischt, durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 45 geführt, und in Hartgelatinekapseln gefüllt, in 150 mg Mengen.

## Formulierung 5

**[0179]** Zäpfchen, die jedes 5 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt gemacht:

Beispiel 5	5 mg
Gesättigte Fettsäureglyceride	<u>2.000 mg</u>
Gesamt	2,005 mg

**[0180]** Der Wirkstoff wird durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 60 geführt und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher unter Anwendung der minimal notwendigen Hitze geschmolzen wurden. Das Gemisch wird dann in eine Zäpfchenform gegossen von nominal 2 g Kapazität und abkühlen gelassen.

## Formulierung 6

**[0181]** Suspensionen, die jede 10 mg Wirkstoff pro 5 ml Dosis enthalten, werden wie folgt gemacht:

Beispiel 6	
Natriumcarboxymethylcellulose	10 mg
Sirup	50 mg
Benzoesäurelösung	1.25 ml
Aroma	0.10 ml
Farbe	q.v.
Gereinigtes Wasser zur Gesamtmenge	q.v.
	5 ml

**[0182]** Der Wirkstoff wird durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 45 geführt und gemischt mit der Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup, um eine glatte Paste zu bilden. Die Benzoesäurelösung, Aroma und Farbe werden verdünnt mit einer Portion des Wassers und unter Rühren zugegeben. Genügend Wasser wird zugegeben, um das erforderliche Volumen zu erzeugen.

## Formulierung 7

**[0183]** Eine intravenöse Formulierung kann wie folgt hergestellt werden:

Beispiel 7	10 mg
Isotonische Salzlösung	1,000 ml

## Formulierung 8

**[0184]** Hartgelatinekapseln werden in einer Weise analog zur Formulierung 1 unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
(+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-HCl	20 mg
Getrocknete Stärke	200 mg
Magnesiumstearat	<u>10 mg</u>
Gesamt	230 mg

## Formulierung 9

**[0185]** Eine Tablette wird unter Verwendung der Inhaltsstoffe hierunter hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
(+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbonyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-HCl	10 mg
mikrokristalline Cellulose	400 mg
pyrogene Kieselsäure	10 mg
Stearinsäure	<u>5 mg</u>
Gesamt	425 mg

**[0186]** Die Verbindungen werden gemischt und gepresst, um Tabletten zu bilden, die jede 425 mg wiegen, in einer Weise analog zur Formulierung 2.

## Formulierung 10

**[0187]** Tabletten, die jede 10 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt gemacht:

(+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(Cyclohexancarbo-nyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-HCl	10 mg
Stärke	45 mg
mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10% Lösung in Wasser)	4 mg
Natriumcarboxymethyl-Stärke	4.5 mg
Magnesiumstearat	0.5 mg
Talk	<u>1 mg</u>
Gesamt	100 mg

**[0188]** Der Wirkstoff, Stärke und Cellulose werden durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 45 geführt und sorgfältig gemischt. Die wässrige Polyvinyl-Pyrrolidon-haltige Lösung wird mit dem resultierenden Pulver gemischt und das Gemisch dann durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 14 geführt. Die so erzeugten Granulate werden bei 50°C getrocknet und durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 18 geführt. Die Natriumcarboxymethyl-Stärke, Magnesiumstearat und Talk, vorher durch ein US-Maschen-Sieb Nr. 60 geführt, werden dann den Granulaten zugegeben, welche nach dem Mischen auf einer Tablettenmaschine gepresst werden, um Tabletten zu ergeben, die jede 100 mg wiegen.

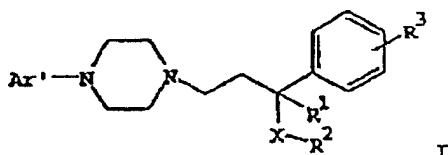
#### Formulierung 11

**[0189]** Kapseln, die jede 30 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt gemacht in einer Weise analog zur Formulierung 4:

(+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-Cyclohexancarbo-nyl)-3-(Phenyl)Butyl]Piperazin-HCl	30 mg
Stärke	59 mg
Mikrokristalline Cellulose	59 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
Gesamt	150 mg

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindung der Formel



wobei

Ar' ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Racemat, optisches Isomer oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar' Phenyl oder Pyridin ist.

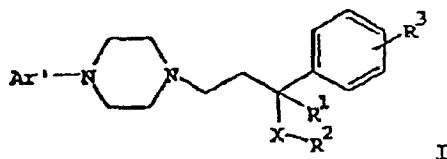
3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei Ar' mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiertes Phenyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R<sup>2</sup> Phenyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei R<sup>1</sup> Wasserstoff ist.

6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon bei der Fertigung eines Arzneimittels zum Antagonisieren des Serotonin-1<sub>A</sub>-Rezeptors in einem Patienten.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel



wobei

Ar' ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

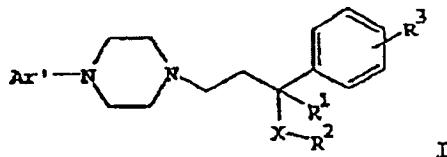
R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon zur Fertigung eines Arzneimittels zur Linderung der durch den Entzug oder teilweisen Entzug des Gebrauchs von Tabak oder Nikotin verursachten Symptome.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei es sich bei der Verbindung um 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(phenyl)propyl]piperazin; 1-(2-Pyridyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)propyl]piperazin; 1-(2-Ethoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)propyl]piperazin-Hydrochlorid; 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin-Oxalat; 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cycloheptancarbonyl)-3-(phenyl)propyl]piperazin-Hydrochlorid und 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclopentancarbonyl)-3-(phenyl)propyl]piperazin-Hydrochlorid handelt.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel



wobei

Ar' ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

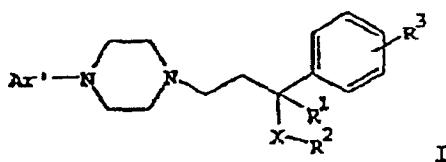
R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon zur Fertigung eines Arzneimittels zur Behandlung von pathologischer Angst.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel



wobei

Ar¹ ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R¹ Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

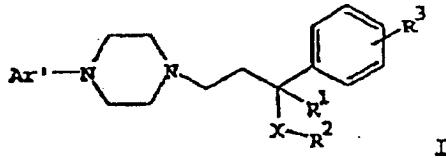
R² Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R³ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon zur Fertigung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depression, Hypertonie, Wahrnehmungsstörungen, Psychose, Schlafstörungen, Magenmotilitätsstörungen, Sexualdysfunktion, Hirntrauma, Gedächtnisverlust, Essstörungen, Obesität, Drogenmissbrauch, obsessiv-kompulsiver Erkrankung, Panikattacken und Migräne.

11. Verwendung eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmestoffs zusammen mit einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel



wobei

Ar¹ ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R¹ Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R² Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R³ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

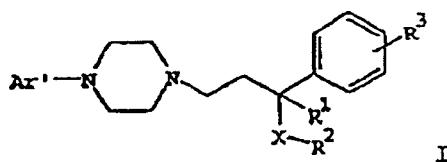
oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon zur Fertigung eines Arzneimittels zum Ermöglichen der Wirkung eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmestoffs durch Erhöhen der Verfügbarkeit von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin im Hirn.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff und eine Verbindung nach Anspruch 1 umfasst.

13. Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Arzneimittel weiterhin eine wirksame Menge eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmestoffs umfasst.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoff um Fluoxetin, Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran, Citalopram, Fluvoxamin oder Paroxetin handelt.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel



wobei

Ar' ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

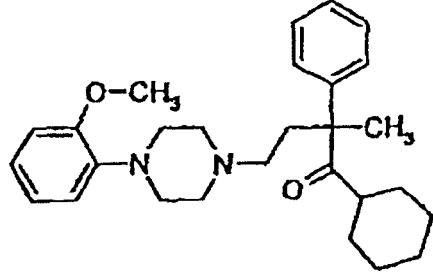
R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist;

X -(C=O)- ist;

oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes, Racemats, optischen Isomers oder Solvats davon zur Fertigung eines Arzneimittels zum Unterstützen eines Patienten beim Einstellen oder Reduzieren seines Ge- brauchs von Tabak oder Nikotin.

16. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon.

17. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbo- nyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon handelt.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Salz um ein Di- hydrochloridsalz handelt.

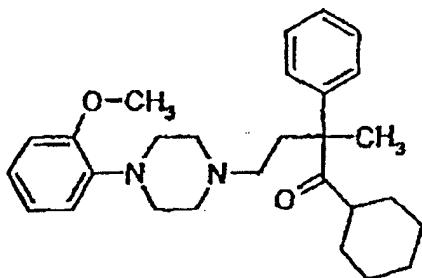
19. Verbindung nach Anspruch 17, wobei es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Salz um ein Oxalatsalz handelt.

20. Verbindung nach Anspruch 17, wobei es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Salz um ein Maleatsalz handelt.

21. Verbindung nach Anspruch 17, wobei es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Salz um ein Phosphatsalz handelt.

22. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbo- nyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin-Monohydrochlorid handelt.

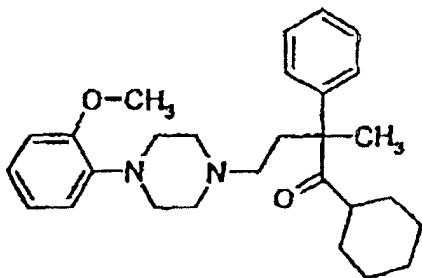
23. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Verbindung die Formel:



aufweist, oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

24. Verwendung nach Anspruch 7, wobei es sich bei der Verbindung um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

25. Verwendung nach Anspruch 11, wobei es sich bei der Verbindung der Formel I um:



handelt, oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

26. Verwendung nach Anspruch 11, wobei es sich bei der Verbindung um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

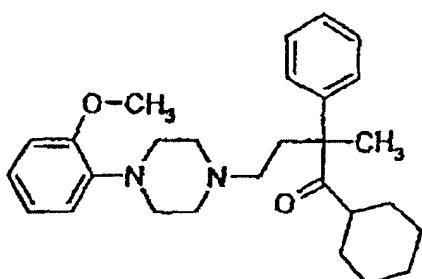
27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei es sich bei dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoff um Fluoxetin handelt.

28. Verwendung von (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder der pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon zur Fertigung eines Arzneimittels zum Antagonisieren des Serotonin-1<sub>A</sub>-Rezeptors.

29. Verwendung nach Anspruch 9, wobei es sich bei der Verbindung um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

30. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Verbindung um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

31. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die Verbindung die Formel:



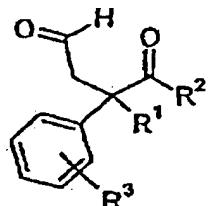
aufweist, oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

32. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei der Verbindung um (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

nyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon handelt.

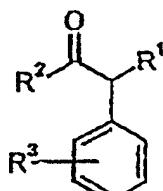
33. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, die einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff und (+)-1-(2-Methoxyphenyl)-4-[3-(cyclohexancarbonyl)-3-(phenyl)butyl]piperazin oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon umfasst.

34. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II:



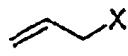
Formel II

wobei R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;  
R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind; R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist, vorausgesetzt, dass, wenn R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Phenyl ist, R<sup>3</sup> nicht Wasserstoff ist, wobei das Verfahren das Behandeln einer Verbindung der Formel III



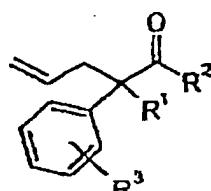
Formel III

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben beschrieben sind, mit einer geeigneten Base und einer Verbindung der Formel IV:



Formel IV

wobei X eine geeignete Abgangsgruppe ist, um die Verbindung der Formel V



Formel V

bereitzustellen, und das Oxidieren der Verbindung der Formel V mit einem geeigneten Oxidationsmittel, um die Verbindung der Formel II bereitzustellen, umfasst.

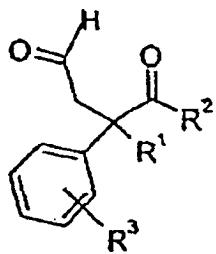
35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei  
R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub> ist;  
R<sup>2</sup> Cyclohexyl ist und  
R<sup>3</sup> Wasserstoff ist.

36. Verfahren nach Anspruch 35, wobei  
X Br oder Cl ist.

37. Verfahren nach Anspruch 36, wobei es sich bei dem geeigneten Oxidationsmittel um Ozon handelt.

38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei es sich bei der geeigneten Base um Kalium-tert.-butylat handelt.

39. Verbindung der Formel:

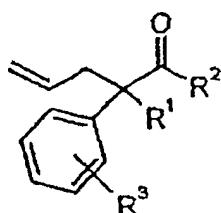


wobei R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;  
 R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;  
 R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist; vorausgesetzt, dass, wenn R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Phenyl ist, R<sup>3</sup> nicht Wasserstoff ist.

40. Verbindung nach Anspruch 39, wobei

R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub> ist;  
 R<sup>2</sup> Cyclohexyl ist und  
 R<sup>3</sup> Wasserstoff ist.

41. Verbindung der Formel:



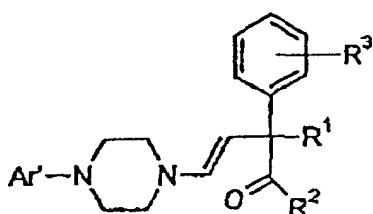
wobei R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;  
 R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;  
 R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist; vorausgesetzt, dass:

- (i) wenn R<sup>2</sup> Phenyl ist und R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, R<sup>1</sup> nicht Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy oder n-Butoxy ist;
- (ii) wenn R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> beide Wasserstoff sind, R<sup>2</sup> nicht Phenyl oder 4-Methoxyphenyl ist;
- (iii) wenn R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und R<sup>3</sup> 4-Methoxyphenyl ist, R<sup>2</sup> nicht 4-Methoxyphenyl ist; und
- (iv) wenn R<sup>1</sup> Methoxy ist und R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, R<sup>2</sup> nicht 2,3-Diethoxy-1-naphthalinyl ist.

42. Verbindung nach Anspruch 41, wobei

R<sup>1</sup> Methyl ist;  
 R<sup>2</sup> Cyclohexyl ist und  
 R<sup>3</sup> Wasserstoff ist.

43. Verbindung der Formel:



wobei  
 Ar' ein mono- oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylrest ist, der mit einem bis drei Substituenten substituiert

ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

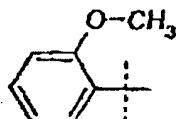
R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl ist, das mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt sind;

R<sup>3</sup> aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylhalogen, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl oder Halogen ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, Racemat, optisches Isomer oder Solvat davon.

44. Verbindung nach Anspruch 43, wobei

Ar'



ist;

R<sup>1</sup> Methyl ist;

R<sup>2</sup> Cyclohexyl ist und

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen