



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 07 745 T2 2005.03.10**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 189 900 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 07 745.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/15478**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 938 160.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/02392**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.03.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.03.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 405/04**
A61K 31/4025, A61P 25/00

(30) Unionspriorität:
141894 P 30.06.1999 US

(73) Patentinhaber:
Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, N.J., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
TAKAKI, S., Katherine, Middletown, US; LUO, Guanglin, Madison, US; BERTENSHAW, R., Stephen, Cheshire, US

(54) Bezeichnung: **HETEROCYCLISCHE AMINOPYRROLIDON-DERIVATE ALS MELATONERGENE WIRKSTOFFE**

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

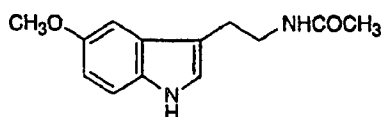
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung betrifft neue, substituierte, heterocyclische Aminopyrrolidinderivate mit Arzneistoffeigenschaften und biologisch wirkenden Eigenschaften und ihre Herstellung, pharmazeutischen Formulierungen und Verwendung. Im Besonderen bezieht sich die Erfindung auf Benzodioxole, Benzofurane, Dihydrobenzofurane, Dihydrobenzodioxane und verwandte Derivate, die substituierte Aminopyrrolidengruppen aufweisen. Diese Verbindungen besitzen melatonergene Eigenschaften, die sie zur Behandlung von bestimmten Erkrankungen verwendbar machen sollten.

[0002] Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Hormon, das in erster Linie durch die Zirbeldrüse synthetisiert und sezerniert wird. Die Melatoninspiegel zeigen ein cyclisches, zirkadianes Muster, wobei die höchsten Spiegel während der Dunkelperiode eines zirkadianen Hell-Dunkel-Zyklus vorkommen. Melatonin ist an der Transduktion von photoperiodischer Information beteiligt und moduliert offensichtlich eine Vielzahl von neuronalen und endokrinen Funktionen in Wirbeltieren, einschließlich der Regulation der Fortpflanzung, des Körpergewichts und des Stoffwechsels in photoperiodischen Säugern, der Regulierung der zirkadianen Rhythmen und der Modulation der Retinalphysiologie.



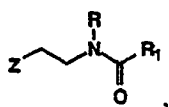
Melatonin

[0003] Neuere Beweise zeigen, dass Melatonin seine biologischen Wirkungen durch spezifische Rezeptoren ausübt. Die Verwendung des biologisch wirksamen, radioaktiv markierten Agonisten 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin führte zur Identifizierung von Rezeptoren mit hoher Affinität zu Melatonin im ZNS einer Vielzahl von Spezies. Die Sequenzen von zwei klonierten menschlichen Melatoninrezeptoren wurden berichtet [Reppert et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 92 S. 8734-8738 (1995), und Reppert et al., Neuron 13, S. 1177-1185 (1994)]. Im Säugerhirn lokalisierten autoradiographische Untersuchungen die Verteilung von Melatoninrezeptoren auf wenige spezifische Strukturen. Obwohl in der Melatoninrezeptorverteilung sogar zwischen eng verwandten Spezies wesentliche Unterschiede bestehen, kommt im Allgemeinen die höchste Bindungsdichte in diskreten Kernen des Hypothalamus vor. In Menschen ist die spezifische 2-[¹²⁵I]-Iodmelatoninbindung innerhalb des Hypothalamus vollständig im Nucleus suprachiasmaticus lokalisiert, was deutlich zeigt, dass sich die Melatoninrezeptoren innerhalb der menschlichen biologischen Uhr befinden.

[0004] Es wurde festgestellt, dass die exogene Verabreichung von Melatonin die zirkadianen Rhythmen in Ratten synchronisiert (Cassone et al., J. Biol. Rhythms, 1: 219-229, 1986). Bei Menschen wurde die Verabreichung von Melatonin angewendet, um mit Jetlag verbundene Schlafstörungen zu behandeln, von denen angenommen wird, dass sie durch eine Desynchronisation der zirkadianen Rhythmen hervorgerufen werden (Arendt et al., Br. Med. J. 292: 1170, 1986). Ferner wurde die Verwendung einer Einzeldosis von Melatonin, um bei Menschen Schlaf auszulösen, von Wurtman in der internationalen Patentanmeldung WO 94/07487, veröffentlicht am 14. April 1994, beansprucht.

[0005] Somit sollten Melatoninagonisten besonders zur Behandlung von Schlafstörungen und anderen chronobiologischen Störungen verwendbar sein. Melatoninagonisten sind auch zur weiteren Untersuchung von Melatoninrezeptorwechselwirkungen sowie zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Melatoninwirkung beeinflusst werden, wie Depression, Jetlag, Schichtarbeitssyndrom, Schlafstörungen, Glaukom, Fortpflanzung, Krebs, prämenstruellem Syndrom, Immunkrankheiten, entzündlichen Gelenkerkrankungen und neuroendokrinen Störungen verwendbar.

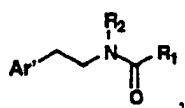
[0006] Abgesehen von einfachen Indolderivaten von Melatonin selbst wurden verschiedene bicyclische Strukturen hergestellt, und ihre Verwendung als Melatoninliganden wurde offenbart. Im Allgemeinen können diese bicyclischen Amidstrukturen wiedergegeben werden als:



wobei Z ein Aryl- oder Heteroarylsystem ist, das durch eine Brücke mit 2 Kohlenstoffatomen an die Amidgruppe

gebunden ist. Einige spezielle Beispiele folgen.

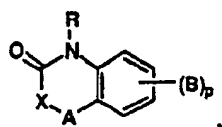
[0007] Yous et al. offenbaren in der europäischen Patentanmeldung EP-527,687A, veröffentlicht am 17. Februar 1993, Arylethylamine i als Melatoninliganden:



i

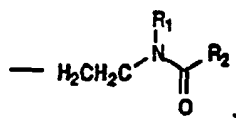
wobei Ar' unter anderem eine substituierte oder unsubstituierte Benzo[b]thiophen-3-yl-, Benzimidazol-1-yl-, Benzo[b]furan-3-yl-, 1,2-Benzisoxazol-3-yl-, 1,2-Benzisothiazol-3-yl- oder Indazol-3-ylgruppe ist; R₁ unter anderem ein Alkyl- oder Cycloalkylrest ist; und R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist.

[0008] Yous et al. beanspruchen in der europäischen Patentanmeldung EP-506,539A, veröffentlicht am 30. September 1992, Liganden ii:



ii

wobei A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist; x eine Methylengruppe oder eine Bindung ist; und R ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist, wenn p den Wert 1 hat, und B durch den Rest iii definiert ist:

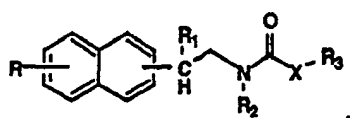


iii

wobei R₁ ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist und R₂ unter anderem ein Wasserstoffatom, ein Niederalkyl- oder Cycloalkylrest ist. In einer anderen Ausführungsform ist R durch den Rest iii definiert, wenn p den Wert 0 oder 1 hat und B ein Niederalkoxyrest ist.

[0009] Mehrere Naphthalinderivate wurden auch als Melatoninliganden offenbart.

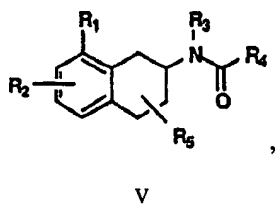
[0010] Yous et al. offenbaren in der europäischen Patentanmeldung EP-562,956A, veröffentlicht am 29. September 1993, Amid- und Harnstoffnaphthalinderivate iv:



iv

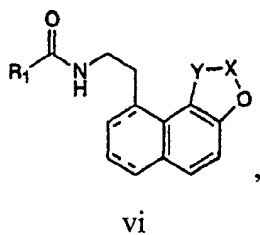
wobei R ein Wasserstoffatom oder ein OR₄-Rest ist, wobei R₄ unter anderem ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest ist; R₁ ein Wasserstoffatom oder ein COOR₅-Rest ist, wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest ist; R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest ist; X eine NH-Gruppe oder eine Bindung ist; und R₃ unter anderem ein Alkyl-, Alkenyl oder Cycloalkylrest ist.

[0011] Horn und Dubocovich offenbaren in der europäischen Patentanmeldung EP-420,064A, veröffentlicht am 3. April 1991, 2-Amidotetraline v als Melatoninliganden:



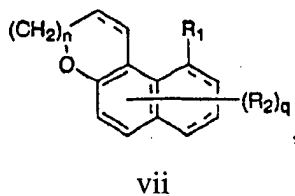
wobei R_1 unter anderem ein Wasserstoffatom, ein Niederalkyl- oder Niederalkoxylrest ist; R_2 unter anderem ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder ein Niederalkoxylrest ist; R_3 unter anderem ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist; R_4 unter anderem ein Niederalkyl-, Halogenalkyl- oder Cycloalkylrest ist; und R_5 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, ein Halogenatom, eine Oxogruppe, ein Aryl-, Niederalkyl- oder Alkylarylrest ist.

[0012] Lesieur et al. offenbaren in EP-708,099A, veröffentlicht am 24. April 1996, Verbindungen der Struktur vi, die zur Behandlung von Krankheiten, die durch ein Ungleichgewicht von Melatonin hervorgerufen werden, verwendbar sind:



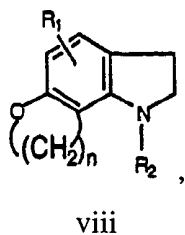
wobei --- eine Einfach- oder Doppelbindung ist; R_1 eine Me- oder MeNH-Gruppe ist; und X-Y eine $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ Gruppe ist.

[0013] North et al. offenbaren in der internationalen Anmeldung WO 95/29173, veröffentlicht am 2. November 1995, Naphthalinderivate der Struktur vii:



wobei R_1 ein Rest der Formel $\text{CR}_3\text{R}_4(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{COR}_6$ ist; R_2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein C_{1-6} -Alkylrest, ein OR_7 - oder CO_2R_7 -Rest ist; und derselbe oder ein unterschiedlicher Substituent sein kann, wenn q den Wert 2 hat; R_3 , R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-6} -Alkylreste sind; R_6 ein C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylrest ist; R_7 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-6} -Alkylrest ist; n den Wert 0, 1 oder 2 hat; p die ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist; q den Wert 1 oder 2 hat; und die gestrichelten Linien die Abwesenheit oder Gegenwart einer zusätzlichen Bindung anzeigen. Von den Verbindungen von North et al. wird berichtet, dass sie chronobiologische Krankheiten behandeln.

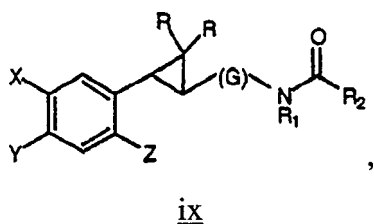
[0014] In der internationalen Anmeldung WO 95/17405, veröffentlicht am 29. Juni 1995, offenbaren North et al. Verbindungen der Struktur viii und berichten über ihre Verwendung zur Behandlung von Zuständen, die das Melatoninsystem betreffen:



wobei R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder ein C_{1-6} -Alkylrest ist; R_2 ein Rest der Formel $-\text{CR}_3\text{R}_4(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{COR}_6$ ist; R_3 , R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-6} -Alkylreste sind; R_6 ein C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylrest ist; n die ganze Zahl 2, 3 oder 4 ist; und p die

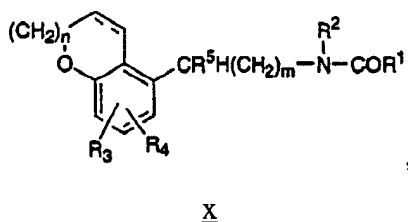
ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist.

[0015] Keavy et al. offenbaren in dem Patent Nr. 5,753,709, erteilt am 19. Mai 1998 der Vereinigten Staaten, Verbindungen der Formel ix, die als melatonergene Mittel verwendbar sind:



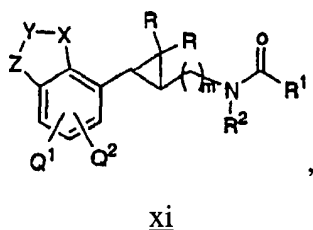
wobei X ein Halogen- oder Wasserstoffatom, einen C_{1-4} -Alkylrest oder einen OR_5 -Rest darstellt, wobei R_5 unter anderem ein Wasserstoffatom, ein C_{1-20} -Alkyl- oder C_{4-20} -Alkylcycloalkylrest ist; Y ein Wasserstoff- oder Halogenatom darstellt; Z unter anderem ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyanogruppe oder einen Arylrest darstellt; R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder einen C_{1-4} -Alkylrest darstellt; R_1 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-4} -Alkylrest oder eine Benzylgruppe darstellt; und R_2 einen C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkoxyalkyl-, C_{1-4} -Trifluormethylalkyl- oder C_{2-8} -Alkylthioalkylrest darstellt.

[0016] In der internationalen Anmeldung WO 97/43272, veröffentlicht am 20. November 1997, offenbaren Ellis et al. Verbindungen der Struktur x als Melatoninliganden:



wobei R^1 und R^2 Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder Arylreste darstellen; R_3 und R_4 Wasserstoff- oder Halogenatome oder C_{1-6} -Alkylreste oder substituierte Arylreste darstellen; R^5 ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-6} -Alkylrest darstellt; n den Wert 0–2 hat; m den Wert 1–4 hat; und die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung darstellt.

[0017] Catt et al. offenbaren in dem Patent Nr. 5,856,529, erteilt am 5. Januar 1999 der Vereinigten Staaten, Verbindungen der Formel xi, die als melatonergene Mittel verwendbar sind:

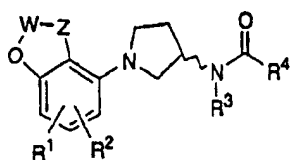


wobei Q^1 und Q^2 Wasserstoff- oder Halogenatome darstellen; X eine CH_2 - oder CH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt; Y einen CR^3 -, CR^3R^4 - oder $(CH_2)_n$ -Rest darstellt, wobei n den Wert 1–4 hat; Z eine CH_2 - oder CH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt; R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder einen C_{1-4} -Alkylrest darstellt; m den Wert 1 oder 2 hat; R^2 ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-4} -Alkylrest darstellt; und R^1 einen C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{1-3} -Halogenalkyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{1-4} -Alkoxy- (C_{1-4}) -alkyl-, C_{1-4} -Alkylthio (C_{1-4}) -alkyl- oder C_{1-4} -Trifluormethylalkylrest darstellt.

[0018] Die vorstehenden Offenbarungen zeigen oder empfehlen nicht die neuen melatonergenen heterocyclischen Aminopyrrolidinderivate der vorliegenden Erfindung. Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen eine Wirksamkeit als melatonergene Agonisten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die Erfindung stellt eine neue Reihe von Aminopyrrolidinverbindungen der Formel I

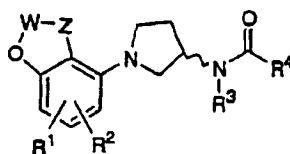


I

bereit, wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W, Z und die gewellte Bindung ($\sim$) wie nachstehend definiert sind, einschließlich nicht-toxischer pharmazeutisch verträglicher Salze, Hydrate und Solvate davon, die an den menschlichen melatonergen Rezeptor binden und daher als melatonergene Mittel zur Behandlung von Schlafstörungen, jahreszeitlich bedingter Depression, Verschiebungen zirkadianer Zyklen, Melancholie, Stress, Appetitregulierung, benigner Prostatahyperplasie und verwandten Krankheiten verwendbar sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0020] Die Erfindung stellt eine neue Reihe von heterocyclischem Aminopyrrolidinverbindungen der Formel:



I,

wobei

die gewellte Bindung ($\sim$) das Racemat, das (R)-Enantiomer oder das (S)-Enantiomer darstellt;

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff- oder Halogenatome sind;

W ein CR^5 -, CR^5R^6 - oder (CH_2) Rest ist, wobei n den Wert 1–2 hat;

Z eine CH_2 - oder CH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom ist;

R^3 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-4} -Alkylrest ist;

R^4 ein C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{1-3} -Halogenalkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylamino-, Di- (C_{1-4}) -alkylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- (C_{1-4}) -alkyl-, C_{1-4} -Alkylthio- (C_{1-4}) -alkyl- oder C_{1-4} -Trifluormethyl- (C_{1-2}) -alkylrest ist; und

R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C_{1-4} -Alkylreste sind;

oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon bereit.

[0021] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen und verwandten Krankheiten bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Salzes, Hydrats oder Solvats davon umfasst.

[0022] R^1 und R^2 sind aus Wasserstoff- und Halogenatomen (d. h. Brom-, Chlor-, Iod- oder Fluoratomen) ausgewählt. R^1 und R^2 sind am meisten bevorzugt ein Wasserstoff- oder Chloratom.

[0023] W ist ein CR^5 -Rest (wenn eine Doppelbindung vorliegt), ein CR^5R^6 - oder $-(CH_2)$ -Rest, und n hat bevorzugt den Wert 1 oder 2.

[0024] Z kann eine CH_2 - oder CH-Gruppe (wenn eine Doppelbindung vorliegt) oder ein Sauerstoffatom sein.

[0025] Wenn W und Z CH_2 -Gruppen sind, ist die Verbindung ein Dihydrobenzofuran. Wenn W und Z CH-Gruppen sind, ist die Verbindung ein Benzofuran. Wenn Z ein Sauerstoffatom ist und W eine CH_2 -Gruppe ist, ist die Verbindung ein Benzodioxol. Wenn Z ein Sauerstoffatom ist und W eine $(CH_2)_2$ -Gruppe ist, ist die Verbindung ein Benzodioxan. Verbindungen, in denen W und Z CH_2 -Gruppen sind, sind bevorzugt.

[0026] R^4 ist eine von mehreren Arten von Gruppen. R^4 ist aus einem C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{1-3} -Halogenalkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylamino-, Di- (C_{1-4}) -alkylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- (C_{1-4}) -alkyl-, C_{1-4} -Trifluormethyl- (C_{1-2}) -alkyl- und C_{1-4} -Alkylthio- (C_{1-4}) -alkylrest ausgewählt. R^4 ist bevorzugt ein C_{1-6} -Alkyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{3-6} -Cycloalkylaminorest.

[0027] R^3 ist ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-4} -Alkylrest. R^3 ist bevorzugt ein Wasserstoffatom.

[0028] R^5 und R^6 sind Wasserstoffatome oder C_{1-4} -Alkylreste. R^5 und R^6 sind bevorzugt beide Wasserstoffatome. Es ist auch bevorzugt, dass R^5 ein Wasserstoffatom ist und R^6 eine Methylgruppe ist. Wenn R^5 ein Was-

serstoffatom ist und R⁶ eine Methylgruppe ist, sind sowohl die Enantiomere als auch das Racemat bevorzugt.

[0029] Die hier und in den Ansprüchen verwendeten Begriffe "C₁₋₆-Alkylrest", "C₁₋₆-Alkylrest" und "C₁₋₄-Alkoxyrest" bedeuten einen unverzweigten oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest wie eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, Amyl-, Hexylgruppe und dergleichen.

[0030] Der Begriff "C₂₋₆-Alkenylrest" bedeutet einen unverzweigten oder verzweigten Alkenylrest wie eine Ethyl-, Propyl-, Methylethyl-, Butyl-, Pentylengruppe und dergleichen.

[0031] "W-Z" bezeichnet eine Verknüpfung durch eine Einfach- oder Doppelbindung, wenn sie durch die Substituenten W und Z definiert ist.

[0032] Der Begriff "C₃₋₆-Cycloalkyl"reste bedeutet einwertige, cyclische Einheiten, die mindestens 3 Kohlenstoffatome enthalten und der Formel C_xH_(2x-1) entsprechen, wobei x die Zahl der vorhandenen Kohlenstoffatome ist. Die Cyclopropylgruppe ist eine bevorzugte Cycloalkyleinheit.

[0033] Der Begriff "Halogenalkylrest" schließt unverzweigte und verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die 1 bis 3 Halogeneinheiten aufweisen, ein. "Halogenatom" bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome. Bevorzugte Halogenatome in den Resten R¹ und R² und in den Halogenalkyleinheiten von R⁴ schließen ein Fluor- und Chloratome ein.

[0034] Der hier in den chemischen Strukturen und in den Ansprüchen verwendete Begriff "gewellte Bindung (~~~~)", die mit der Pyrrolidgruppe verknüpft ist, soll das racemische Gemisch sowie die zwei einzelnen Stereoisomere, die hier als (R)-Enantiomer und (S)-Enantiomer bezeichnet werden, einschließen.

[0035] Der hier und in den Ansprüchen verwendete Begriff "nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz" soll die nicht-toxischen, anorganischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen und die nicht-toxischen organischen Säuren wie Essigsäure, Benzoesäure, Fumarsäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Milchsäure und dergleichen einschließen.

[0036] Der hier und in den Ansprüchen verwendete Begriff "Hydrat oder Solvat davon" soll hydratisierte Formen wie Monohydrat, Dihydrat, Halbhhydrat, Sesquihydrat, Trihydrat, Tetrahydrat und dergleichen sowie solvatisierte Formen einschließen. Die Produkte können echte Hydrate sein, während in anderen Fällen die Produkte nur zusätzliches Wasser zurückhalten können oder ein Gemisch aus Wasser und etwas zusätzlichem Lösungsmittel sind. Für Fachleute sollte es selbstverständlich sein, dass hydratisierte und/oder solvatisierte Formen nichtsolvatisierten Formen entsprechen und vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst werden sollen.

[0037] Ferner umfassen die Verbindungen der Formel I alle pharmazeutisch verträglichen Solvate, besonders Hydrate, davon. Die vorliegende Erfindung umfasst auch Diastereomere sowie optische Isomere, z. B. Gemische aus Enantiomeren, einschließlich racemischer Gemische, sowie einzelne Enantiomere und Diastereomere, die als Folge der Strukturasymmetrie in bestimmten Verbindungen der Formel I entstehen. Die Trennung der einzelnen Isomere oder die selektive Synthese der einzelnen Isomere erfolgt durch die Anwendung verschiedener Verfahren, die Fachleuten allgemein bekannt sind.

[0038] Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der 3-Stellung des Pyrrolidinrings ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, schließt die vorliegende Erfindung das Racemat sowie die einzelnen enantiomeren Formen der hier und in den Ansprüchen beschriebenen Verbindungen der Formel I ein. Die Verwendung einer Einzelbezeichnung wie (R) oder (S) soll meistens ein Stereoisomer einschließen. Gemische aus Isomeren können gemäß Verfahren, die an sich bekannt sind, z. B. fraktionierte Kristallisation, Adsorptionschromatographie oder andere geeignete Trennverfahren, in einzelne Isomere getrennt werden. Die resultierenden Racemate können auf die übliche Art und Weise nach der Einführung geeigneter salzbildender Gruppierungen, z. B. durch Erzeugen eines Gemisches aus diastereoisomeren Salzen und optisch aktiven salzbildenden Mitteln, Trennen des Gemisches in diastereomere Salze und Umwandeln der getrennten Salze in die freien Verbindungen in die Antipoden getrennt werden. Obwohl die enantiomeren Formen durch Fraktionierung durch chirale Hochdruckflüssigkeitschromatographiesäulen getrennt werden können, werden die optisch aktiven Enantiomere der Verbindungen der Formel I bevorzugt durch die hier beschriebenen stereoselektiven Syntheseverfahren hergestellt.

[0039] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, einschließlich eines Menschen, bereit, der an Erkrankungen leidet, die mit melatonergen Rezeptoren verbunden sind, besonderes zirkadiane Rhythmus-Störungen, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Salzes, Hydrats oder Solvats davon umfasst.

[0040] In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" die Gesamtmenge jedes Wirkstoffs des Verfahrens, die ausreicht, um für den Patienten einen sinnvollen Nutzen zu zeigen, d. h. Erkrankungen, die mit melatonergen Rezeptoren verbunden sind, zu lindern oder zu bessern. Wenn der Begriff auf einen einzelnen Wirkstoff angewendet wird, der allein verabreicht wird, betrifft er diesen Bestandteil allein. Wenn der Begriff auf eine Kombination angewendet wird, betrifft er kombinierte Mengen der Wirkstoffe, welche die therapeutische Wirkung ergeben, sei es, dass sie in Kombination, nacheinander oder gleichzeitig verabreicht werden. Die hier und in den Ansprüchen verwendeten Begriffe "behandeln, Behandeln, Behandlung" bedeuten eine Linderung oder Besserung von Stress, Schlafstörungen, jahreszeitlich bedingter Depression, Appetitregulierung, Verschiebungen zirkadianer Zyklen, Melancholie, benigner Prostatahyperplasie, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Kopfschmerzen und verwandten Krankheiten, die mit einer melatonergen Wirkung verbunden sind.

[0041] Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen schließt die Benzofurane, Dihydrobenzofurane und Benzopyrane der Formel I ein, wobei der Rest W-Z aus einer $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ und $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe besteht.

[0042] Einige bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe schließen ein:

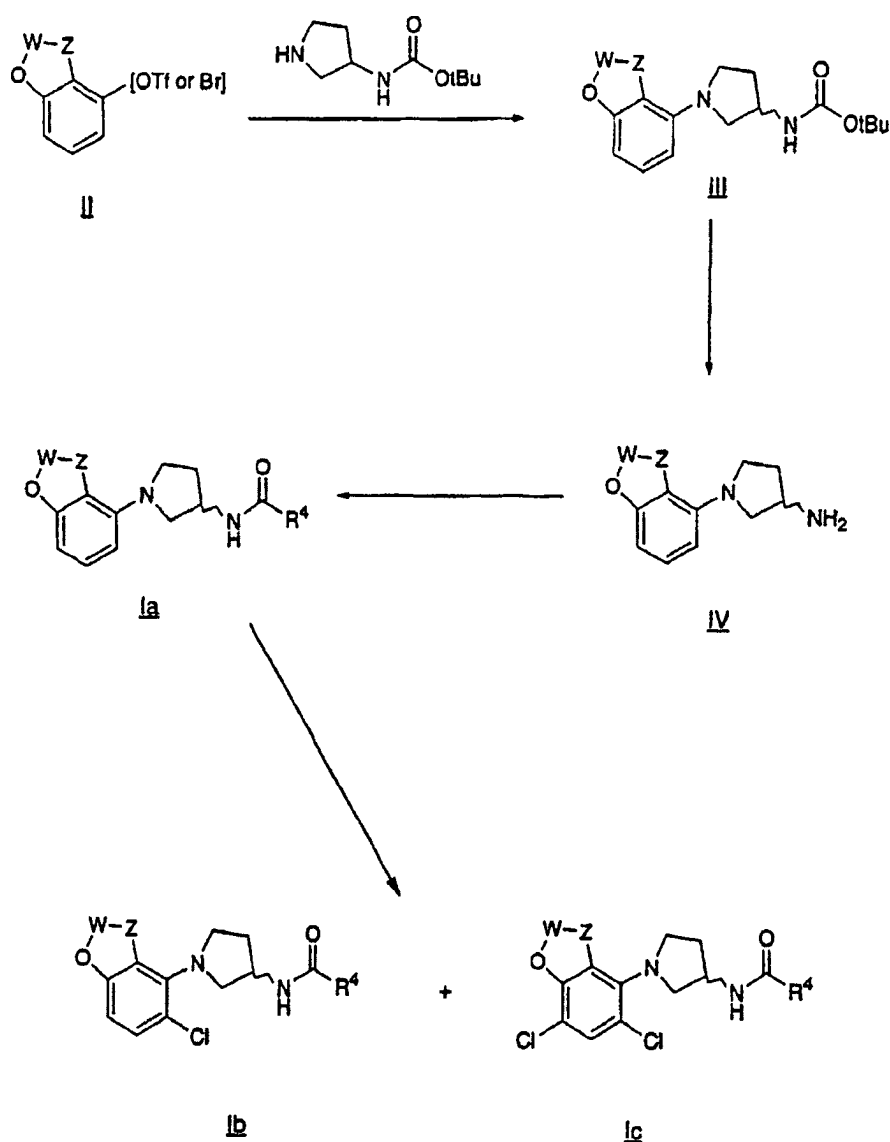
(S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]isobutyramid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]isobutyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]methoxyacetamid;
 (S)-N-[N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-cyclopropylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-cyclopropylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N',N'-dimethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N',N'-dimethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff; und
 (R)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff.

[0043] Eine andere Gruppe von bevorzugten Verbindungen schließt die Benzodioxole und Benzodioxane der Formel I ein, wobei der Rest W-Z aus einer $-\text{CH}_2-\text{O}-$ beziehungsweise $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ -Gruppe besteht.

(R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropanecarboxamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff; und
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff.

[0044] Die Verbindungen der Formel I können durch verschiedene Verfahren wie die hier in den Beispielen, in den Reaktionsschemata und Variationen davon veranschaulichten, die für Fachleute offensichtlich sind, hergestellt werden. Die verschiedenen Aminopyrrolidinderivate der Formel I können vorteilhafterweise, wie in den Reaktionsschemata veranschaulicht, hergestellt werden.

Reaktionsschema 1



[0045] Die Ausgangstriflate der Formel II können durch Verfahren, die Fachleuten allgemein bekannt sind, aus den entsprechenden Phenolen hergestellt werden. Die Umwandlung in die Pyrrolidine der Formel III kann durch eine Palladiumvermittelte Kopplung an (R oder S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin unter Verwendung eines Pd-Katalysators wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Palladium(II)-acetat, Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium (II) und dergleichen in Gegenwart eines Kokatalysators wie 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) oder Tri-o-tolylphosphin und einer Base wie Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat,

Natriummethoxid, Kalium-t-butoxid und dergleichen in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid erfolgen. Die Hydrolyse der Schutzgruppe unter Verwendung von Standardverfahren, die Fachleuten allgemein bekannt sind, stellt die vorletzten Amine der Formel IV bereit. Ferner stellt die Reaktion von Aminen der Formel IV mit Acylierungsreagenzien Verbindungen der Formel Ia bereit. Geeignete Acylierungsmittel schließen Carbonsäurehalogenide, Anhydride, Acylimidazole, Alkylisocyanate, Alkylisothiocyanate und Carbonsäuren in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Carbonylimidazol, Carbodiimiden und dergleichen ein. Die Behandlung von Verbindungen der Formel Ia mit Chlorierungsmitteln wie N-Chlorsuccinimid stellt Verbindungen der Formel Ib und Ic bereit.

Biologische Wirksamkeit der Verbindung

[0046] Die Verbindungen der Erfindung sind melatonergene Mittel. Es wurde festgestellt, dass sie menschliche melatonergene Rezeptoren, die in einer stabilen Zelllinie exprimiert wurden, mit guter Affinität binden. Ferner sind die Verbindungen Agonisten, was durch ihre Fähigkeit bestimmt wurde, die durch Forskolin stimulierte Akkumulation von cAMP in bestimmten Zellen wie Melatonin zu hemmen. Auf Grund dieser Eigenschaften sollten die Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung als Sedativa, chronobiotische Mittel, Anxiolytika, Antipsychotika, Analgetika und dergleichen verwendbar sein. Besonders sollten diese Mittel bei der Behandlung von Stress, Schlafstörungen, jahreszeitlich bedingter Depression, Appetitregulierung, Verschiebungen zirkadianer Zyklen, Melancholie, benigner Prostatahyperplasie, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Kopfschmerzen und verwandten Krankheiten Verwendung finden.

Bindungsaktivität melatonergener Rezeptoren

1. Reagenzien

- (a) TME = 50 mM Tris-Puffer, enthaltend 12.5 mM $MgCl_2$ und 2 mM EDTA, pH 7.4 bei 37°C mit konzentrierter HCl.
- (b) Waschpuffer: 20 mM Tris-Base, enthaltend 2 mM $MgCl_2$, pH 7.4 bei Raumtemperatur.
- (c) 10^{-4} M Melatonin (Endkonzentration 10^{-5} M).
- (d) 2- $[^{125}I]$ -Iodmelatonin, Endkonzentration 0.1 M.

2. Membranhomogenate

[0047] Die cDNA des Melatonin- ML_{1a} Rezeptors wurde in pcDNA3 subkloniert und unter Verwendung von Lipofectamin in NIH-3T3-Zellen eingebracht. Transformierte NIH-3T3-Zellen, die gegenüber Geneticin (G-418) resistent waren, wurden isoliert, und Einzelkolonien, die große Mengen an 2- $[^{125}I]$ -Iodmelatoninbindung exprimieren, wurden isoliert. Die Zellen wurden in DMEM, das mit 10% Kälberserum und G-418 (0.5 g/Liter) ergänzt war, gehalten. Man ließ die Zellen in T-175-Kolben bis zur Konfluenz wachsen, kratzte sie unter Verwendung von balancierter Salzlösung nach Hank ab und frost sie bei -80°C ein. Zur Herstellung von Membranhomogenaten werden die Pellets auf Eis aufgetaut und in TME-Puffer in Gegenwart von 10 µg/ml Aprotinin und Leupeptin und 100 µM Phenylmethylsulfonylfluorid resuspendiert. Die Zellen wurden dann unter Verwendung eines Dounce-Homogenisators homogenisiert und zentrifugiert. Das so erhaltene Pellet wurde mit einem Dounce-Homogenisators in TME (ergänzt mit den vorstehenden Proteaseinhibitoren) resuspendiert und eingefroren. Am Tag der Untersuchung wurde das kleine Aliquot auf Eis aufgetaut und in eiskaltem TME (1 : 50–1 : 100 Vol./Vol.) resuspendiert und bis zur Untersuchung auf Eis gehalten.

3. Inkubation

[0048] 37°C für 1 Stunde. Die Reaktion wird durch Filtration beendet. Die Filter werden dreimal gewaschen.

4. Referenzen

[0049] Reppert et al., Neuron, 13, S. 1177–1185 (1994).

TABELLE 1

Beispiel Nr.	Melatoninbindungsaffinität (IC ₅₀) ^a
4	+
10	++
11	++
13	++
14	+
20	++
21	++
28	+
30	+

Beispiel Nr.	Melatoninbindungsaffinität (IC ₅₀) ^a
32	+
35	++
36	++

^a = IC₅₀-Werte für die Bindung an den humanen Melatonin-ML_{1a}-Rezeptor

++ = < 10 nM

+ = 10-200 nM

[0050] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen eine Affinität für Rezeptoren des endogenen Zirbeldrüsenhormons, Melatonin, auf, was in Untersuchungen der Rezeptorbindung, die vorstehend in Tabelle 1 beschrieben wurden, an (menschliche) ML_{1a} Rezeptoren bestimmt wurde. Melatonin ist an der Regulierung einer Vielzahl von biologischen Rhythmen beteiligt und übt seine biologischen Wirkungen über eine Wechselwirkung mit spezifischen Rezeptoren aus. Es gibt Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Melatoninagonisten bei der Behandlung von verschiedenen Krankheiten, die durch die Melatoninwirkung reguliert werden, von klinischem Nutzen ist. Derartige Krankheiten schließen Depression, Jetlag, Schichtarbeitssyndrom, Schlafstörungen, Glaukom, einige mit der Fortpflanzung verbundene Erkrankungen, Krebs, benigne Prostatahyperplasie, Immunkrankheiten und neuroendokrine Störungen ein.

[0051] Zur therapeutischen Verwendung werden die pharmakologischen Wirkstoffe der Formel I normalerweise als Arzneimittel, umfassend als den (oder einen) wesentlichen Wirkstoff mindestens eine derartige Verbindung zusammen mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Exzipienten, unter Verwendung von Standardverfahren und herkömmlichen Verfahren verabreicht.

[0052] Die Arzneimittel schließen zur oralen, parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären, intradermalen und intravenösen), transdermalen, bronchialen oder nasalen Verabreichung geeignete Dosierungsformen ein. Somit kann, wenn ein fester Träger verwendet wird, die Zubereitung tablettiert, in Pulver- oder Pelletform in eine Hartgelatine kapsel gefüllt werden oder in Form einer Pastille oder Tablette vorliegen. Der feste Träger kann herkömmliche Exzipienten wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettiergleitmittel, Sprengmittel, Netzmittel und dergleichen enthalten. Die Tablette kann, falls gewünscht, durch herkömmliche Verfahren mit einem Film überzogen werden. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, kann die Zubereitung in Form eines Sirups, einer Emulsion, einer Weichgelatine kapsel, eines sterilen Trägers zur Injektion, einer wässrigen oder nicht-wässrigen flüssigen Suspension vorliegen oder kann ein Trockenprodukt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung sein. Flüssige Zubereitungen können herkömmliche Zusätze wie Suspendiermittel, Emulgiermittel, Netzmittel, nicht-wässrige Träger (einschließlich Speiseö-

le), Konservierungsmittel sowie Geschmacksstoffe und/oder Farbmittel enthalten. Zur parenteralen Verabreichung umfasst ein Träger normalerweise steriles Wasser, wenigstens zu einem großen Teil, obwohl Salzlösungen, Glucoselösungen und dergleichen verwendet werden können. Injizierbare Suspensionen können auch verwendet werden, wobei in diesem Fall herkömmliche Suspendiermittel verwendet werden können. Herkömmliche Konservierungsmittel, Puffer und dergleichen können auch zu den parenteralen Dosierungsformen gegeben werden. Besonders nützlich ist die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in oralen Dosierungsformulierungen. Die Arzneimittel werden durch herkömmliche Verfahren, die für die gewünschte Zubereitung geeignet sind, die geeignete Mengen des Wirkstoffs, das heißt, der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, enthält, hergestellt. Siehe zum Beispiel Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17. Auflage, 1985.

[0053] Bei der Herstellung von Arzneimitteln, die Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten, wird der (die) Wirkstoffe in der Regel mit einem Träger gemischt oder durch einen Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Kissens, Papiers oder anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann er ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel, Exzipient oder Medium für den Wirkstoff dient. Somit kann die Zusammensetzung in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Pastillen, Kissens, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, die zum Beispiel bis zu 10 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten, Weich- und Hartgelatine kapseln, Suppositorien, sterilen injizierbaren Lösungen und steril verpackten Pulvern vorliegen.

[0054] Einige Beispiele geeigneter Träger und Verdünnungsmittel schließen Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken, Gummi arabicum, Calciumphosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Calciumsilinat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talk, Magnesiumstearat und Mineralöl ein. Die Formulierungen können zusätzlich Gleitmittel, Netzmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsmittel, Süßungsmittel oder Geschmacksstoffe einschließen. Die Zusammensetzungen der Erfindung können so formuliert werden, dass nach der Verabreichung an den Patienten eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs bereitgestellt wird.

[0055] Die Dosierung der Verbindungen der Formel (I), um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, hängt nicht nur von solchen Faktoren wie dem Alter, dem Gewicht und dem Geschlecht des Patienten und der Verabreichungsart, sondern auch vom gewünschten Grad der melatonergen Wirksamkeit und der Stärke der besonderen Verbindung ab, die für die spezielle Erkrankung oder den betreffenden Zustand verwendet wird. Es ist auch beabsichtigt, dass die Behandlung und Dosierung der besonderen Verbindung in einer Einheitsdosierungsform angewendet werden können und dass die Einheitsdosierungsform entsprechend durch einen Fachmann eingestellt wird, wobei der relative Grad der Wirksamkeit widerspiegelt wird. Die Entscheidung, was die spezielle zu verwendende Dosierung (und die Zahl der Verabreichungen pro Tag) betrifft, liegt im Ermessen des Arztes und kann durch Anpassung der Dosierung an die speziellen Umstände dieser Erfindung variiert werden, wobei die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt wird.

[0056] Die Zusammensetzungen werden bevorzugt in einer Einheitsdosierungsform formuliert, wobei jede Dosierung etwa 0.1 bis 100 mg und allgemeiner 1 bis 10 mg des Wirkstoffs enthält. Der Begriff "Einheitsdosierungsform" betrifft physikalisch getrennte Einheiten, die als Einheitsdosierungen für menschliche Patienten und andere Säuger geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorher festgelegte Menge eines Wirkstoffs enthält, die so berechnet wurde, dass zusammen mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt wird.

[0057] Diese Wirkstoffe sind über einen breiten Dosierungsbereich wirksam. Dosierungen pro Tag fallen zum Beispiel normalerweise in den Bereich von etwa 0.1 bis 500 mg. Bei der Behandlung von Erwachsenen ist ein Bereich von etwa 0.1 bis 10 mg/Tag in einer Einzeldosis oder aufgeteilten Dosen bevorzugt. Im Allgemeinen können die Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Schlafstörungen und verwandten Erkrankungen auf eine ähnliche Art und Weise verwendet werden, wie die für Melatonin verwendete.

[0058] Es ist jedoch selbstverständlich, dass die tatsächlich verabreichte Menge der Verbindung unter dem Aspekt der relevanten Umstände, einschließlich des zu behandelnden Zustandes, der Wahl der zu verabreichenden Verbindung, des gewählten Verabreichungsweges, des Alters, des Gewichts und der Reaktion des einzelnen Patienten und der Schwere der Symptome des Patienten, durch einen Arzt bestimmt wird.

[0059] Die Verbindungen, die diese Erfindung darstellen, ihre Herstellungsverfahren und ihre biologischen Wirkungen erscheinen unter Berücksichtigung der folgenden Beispiele vollständiger, die nur zum Zweck der

Veranschaulichung angegeben werden und das Gebiet oder den Umfang der Erfindung nicht einschränken sollen.

BESCHREIBUNG DER SPEZIELLEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0060] In den folgenden Beispielen, die zur Veranschaulichung der vorstehenden Syntheseverfahren verwendet werden, sind alle Temperaturen auf Grad Celsius bezogen, und die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die magnetischen Protonenresonanzspektren (^1H -NMR) und die magnetischen Kohlenstoffresonanzspektren (^{13}C -NMR) wurden in den genannten Lösungsmitteln bestimmt, und die chemischen Verschiebungen sind in δ -Einheiten feldabwärts von dem inneren Standard Tetramethylsilan (TMS) angegeben, und die Proton-Proton-Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Aufspaltungsmuster werden wie folgt bezeichnet: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multiplett; br, breiter Peak; dd, Dublett eines Dubletts; bd, breites Dublett; dt, Dublett eines Triplets; bs, breites Singulett; dq, Dublett eines Quartetts. Die Beschreibungen der Infrarotspektren (IR-Spektren) schließen nur Absorptionswellenzahlen (cm^{-1}) mit einer Bedeutung für die Identifizierung funktioneller Gruppen ein. Die IR-Bestimmungen wurden unter Verwendung der reinen Verbindung als Film oder unter Verwendung von Kaliumbromid (KBr) als Verdünnungsmittel durchgeführt. Die optischen Drehungen $[\alpha]_D^{25}$ wurden in den Lösungsmitteln und in der genannten Konzentration bestimmt. Die Massenspektren mit niedriger Auflösung (MS) sind als das scheinbare Molekulargewicht ($M + \text{H}$)⁺ angegeben. Die Elementaranalysen sind in Gewichtsprozent angegeben.

Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel II

(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)trifluormethansulfonat

Schritt 1

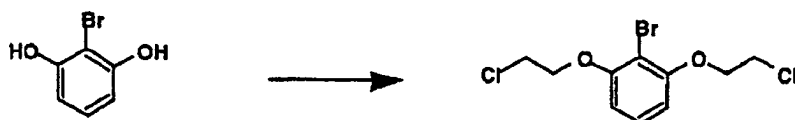
2-Bromresorcin



[0061] Brom (0.363 l) wurde tropfenweise während 2 Stunden zu einer Lösung von Resorcin (250 g) in Dichlormethan (3.5 l) gegeben. Die Lösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt ungefähr 1 l Dichlormethan durch Destillation entfernt wurde. MeOH wurde zugegeben, und die Destillation wurde auf diese Art und Weise fortgesetzt, bis das gesamte Dichlormethan entfernt war und die Lösung ungefähr 1.5 l MeOH enthielt. Eine Lösung von NaOH (181.5 g) und Na_2SO_3 (573 g) in H_2O (7.5 l) wurde zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann mit konzentrierter HCl (75 ml) auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und mit tert-Butylmethylether (TBME) (2×1 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Aktivkohle (20 g) behandelt und durch Celite filtriert; das Celite wurde mit zusätzlichen 500 ml TBME gewaschen. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Das so erhaltene rohe 2-Bromresorcin wurde in einer minimalen Menge an Ethylacetat gelöst und unter Eluieren mit einem Gradienten von 20% bis 40% Ethylacetat in Hexanen durch Silicagel filtriert, wobei sich 2-Bromresorcin (122 g) ergab. Smp. $86-88^\circ$.

Schritt 2

2,6-Di-(2-chlorethoxy)brombenzol



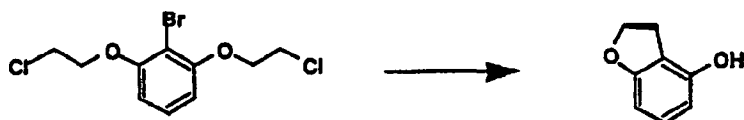
[0062] Kaliumcarbonat (536 g), Natriumiodid (9.76 g) und Natriummetahydrogensulfat (12.2 g) wurden in Dichlormethan (1.53 l) und DMF (0.4 l) suspendiert und auf 80°C erwärmt. Eine Lösung von 2-Bromresorcin (122.3 g) in DMF (0.4 l) wurde dann während 2 Stunden tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei 80°C gerührt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch einen Glasfiltertrichter mit mittlerer Porosität filtriert. Der feste Rückstand wurde mit DMF (2×0.28 l) gewaschen, und die organischen Fraktionen wurden vereinigt. Die organischen Verbindungen wurden mit 1 N HCl (1×1.841 und 1×0.92 l),

halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung (0.92 l) und halbgesättigter Salzlösung (0.92 l) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert.

[0063] Das Rohprodukt wurde in EtOH (142 ml) und TBME (76 ml) gelöst und 0.25 Stunden bei 70°C mit Aktivkohle (14 g) behandelt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert. Die Lösung wurde 48 Stunden auf 0°C abgekühlt, und die Kristalle wurden aufgenommen (44.88 g). Die Mutterlösung wurde konzentriert und unter Eluieren mit 20% Ethylacetat in Hexan über einen Silicastopfen geleitet, wobei sich zusätzliche 39.25 g reines Produkt ergaben. Die Gesamtausbeute der Titelverbindung betrug 84.13 g (41.4%).

Schritt 3

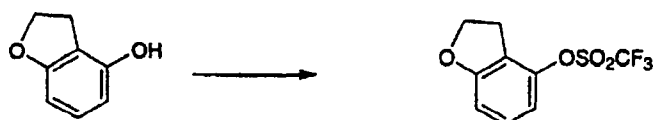
2,3-Dihydro-4-hydroxybenzofuran



[0064] Das Produkt von Schritt 2 (39.25 g) wurde in THF (0.51) gelöst und auf -78°C abgekühlt. $n\text{BuLi}$ (2.5 M in Hexan, 300 ml) wurde dann tropfenweise während 30 Minuten zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde zusätzliche 45 Minuten bei -70°C gerührt. Die Lösung wurde dann während 10 Minuten auf 0°C erwärmt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Eisessig (16 ml) wurde zugegeben, gefolgt von 1 N NaOH (160 ml); anschließend konnten sich die Schichten trennen. Die organischen Verbindungen wurden mit 1 N NaOH (2 × 80 ml) extrahiert, und die vereinigten wässrigen Fraktionen wurden dann mit TBME (160 ml) gewaschen. TBME (240 ml) wurde dann zugegeben, und die wässrige Schicht wurde mit 6 N HCl angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit TBME (240 ml) erneut extrahiert, und die vereinigten organischen Verbindungen wurden über Aktivkohle (5 g) 15 Minuten gerührt, durch Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde aus Toluol und Heptan kristallisiert, wobei sich die Titelverbindung (16.8 g, 99%) ergab.

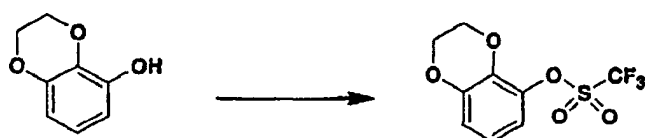
Schritt 4

2,3-Dihydrobenzofuran-4-yltrifluormethansulfonat



[0065] Das Produkt von Schritt 3 (1.0 g) wurde in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Pyridin (0.87 ml) wurde dann zugegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.28 g) während 30 Minuten. Während 1 Stunde wurde von 0°C bis Umgebungstemperatur gerührt. Die Methylenechloridlösung wurde dann mit Wasser (2 × 4.6 ml), 10%iger Phosphorsäure (4.6 ml), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (4.6 ml) und Salzlösung (2.3 ml) gewaschen. Die Lösung wurde dann 5 Minuten mit Aktivkohle (170 mg) behandelt, durch Celite filtriert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich die Titelverbindung (1.74 g, 88%) ergab.

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yltrifluormethansulfonat



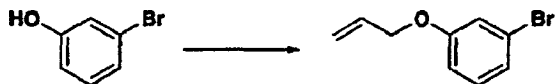
[0066] Ein Gemisch aus 5-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan (gemäß dem Verfahren von Munk et. al., J. Med. Chem., 40 (1), S. 18–23 (1997), hergestellt) (1.81 g, 11.91 mmol), das in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst war, wurde auf 0°C abgekühlt. Pyridin (1.44 ml, 17.9 mmol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 5 Minuten gerührt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.15 ml, 13.1 mmol) wurde zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührte dann insgesamt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Lösung wurde mit 10%iger Phosphorsäure (2 × 15 ml), Natriumhydrogencarbonatlösung (1 × 15 ml), und Salzlösung (1 × 15 ml) gewaschen. Sie wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich das Triflat (2.71 g, 80%) ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (m, 4H), 6.88 (m, 3H).

5-Brom-2H-2,3-dihydrobenzopyran

Schritt 1

3-Allyloxybrombenzol

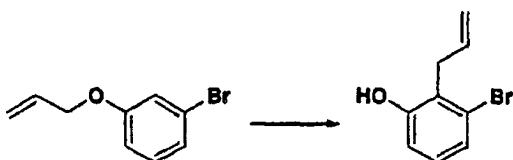


[0067] 3-Bromphenol (36.3 g, 0.2 mol), Allylbromid (20.7 ml, 0.24 mol) und K_2CO_3 (41.3 g, 0.3 mol) in DMF (100 ml) und THF (100 ml) wurden unter Rückfluss über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und unter reduziertem Druck zu einem gelben Öl konzentriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und Salzlösung verteilt, dann mit Salzlösung (3×100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich das Produkt als gelbes Öl ergab. 37.8 g, 89% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.18–7.08 (m, 3H), 6.89–6.85 (m, 1H), 5.45 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 17.3$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 15.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H).

Schritt 2

2-Allyl-3-bromphenol

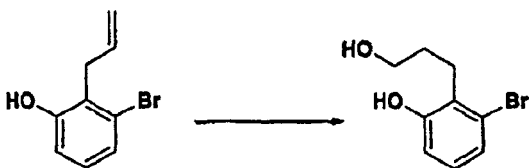


[0068] 3-Allyloxybrombenzol (37.85 g, 0.178 mol) wurde rein bei 220°C gerührt, bis, wie durch NMR gezeigt, das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Das rohe Reaktionsgemisch wurde mit Silicagel (CH_2Cl_2) gereinigt, wobei sich 6.0 g des gewünschten Produkts ergaben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05–5.94 (m, 1H), 5.20–5.09 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

Schritt 3

2-(3-Hydroxypropyl)-3-bromphenol

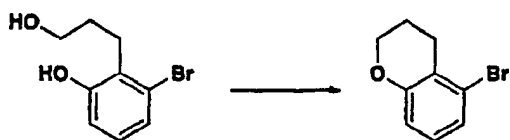


[0069] 2-Allyl-3-bromphenol (6.0 g, 0.028 mol), das in THF (100 ml) gelöst war, wurde tropfenweise zu einer Lösung von BH_3 in THF (30 ml, 0.03 mol) bei 0°C gegeben. Man ließ das so erhaltene Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 1 Stunde. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 ml) gelöscht, und dann wurde H_2O_2 (3 ml) zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (1×200 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, wobei 7.2 g des gewünschten Produkts als gelbes Öl bereitgestellt wurden (quantitative Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.88–1.83 (m, 2H).

Schritt 4

5-Brom-2H-2,3-dihydrobenzopyran



[0070] Eine Lösung von 2-(3-Hydroxypropyl)-3-bromphenol (7.2 g, 0.031 mol) in THF (25 ml) wurde tropfenweise zu einem Gemisch aus Triphenylphosphin (7.2 g, 0.031 mol) und Diethylazodicarboxylat (DEAD) (6.2 ml, 0.04 mol) in THF (75 ml) bei 0°C gegeben. Man ließ das so erhaltene Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen, rührte über Nacht und konzentrierte es unter reduziertem Druck, wobei sich ein oranger Feststoff ergab. Die Reinigung durch Säulenchromatographie mit Silicagel (50% EtOAc/Hex.) stellte 6.0 g des gewünschten Produkts als oranges Öl bereit (90% Ausbeute).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 6.4 Hz, 2H).

2,3-Methylenedioxyphenyltrifluormethansulfonat

Schritt 1

2,3-Methylenedioxyphenol



[0071] m-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA) (12.5 g, 0.0726 mol) wurden zu einer Lösung von 2,3-(Methylenedioxy)benzaldehyd (10.0 g, 0.066 mol) in CHCl₃ (200 ml) gegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaHSO (1 × 200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck zu einem gelben Öl konzentriert. Das Öl wurde in MeOH (100 ml) gelöst, 1 Tropfen konzentrierte HCl wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Festes NaHCO₃ (5 g) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor es filtriert und unter reduziertem Druck zu einem braunen Öl konzentriert wurde. Säulenchromatographie mit Silicagel (20% EtOAc/ Hexan) stellte das gewünschte Produkt als weißen Feststoff bereit (0.6 g, 20% Ausbeute).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51–6.47 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.83 (s, 1H).

Schritt 2

2,3-Methylenedioxyphenyltrifluormethansulfonat



[0072] Pyridin (0.69 ml, 0.0086 mol) wurde zu einer Lösung von 2,3-Methylenedioxyphenol (0.6 g, 0.0043 mol) in CH₂Cl₂ (100 ml) bei 0°C gegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde bei 0°C 15 Minuten gerührt. Trifluoressigsäureanhydrid (0.86 ml, 0.0043 mol) wurde bei 0°C zugegeben, und man ließ die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Das rohe Reaktionsgemisch wurde zwischen CH₂Cl₂/gesätt. Na₂S₂O₅ verteilt, und die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 250 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich das gewünschte Produkt als gelbes Öl ergab (0.9 g, 82% Ausbeute).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.90–6.77 (m, 3H), 6.08 (s, 2H).

Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III

(R oder S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin

[0073] Toluol wurde 20 Minuten mit Argon entgast. Palladiumacetat (2.16 g, 9.60 mmol) und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (9.00 g, 14.45 mmol) wurden zu dem Toluol gegeben, und es wurde 15 Minuten gerührt. Cäsiumcarbonat (52.16 g, 160.00 mmol) und (R oder S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin (17.86 g, 96.02 mmol) wurden zu der Suspension gegeben, und die Farbe änderte sich in dunkelrot. 3-Trifluormethansulfoxy-2,3-dihydrobenzofuran (21.44 g, 80.60 mmol) wurde zugegeben, und die Suspension wurde 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde abgekühlt, durch Celite filtriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (25% Ethylacetat/Hexane) gereinigt, wobei 21.1 g der Titelverbindung als gelber Feststoff (69.51 mmol, 86% Ausbeute) bereitgestellt wurden.

LCMS (Reinheit = 100%, MH^+ = 305);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.51 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

(R oder S)-N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin

[0074] 5-Brom-2H-2,3-dihydrobenzopyran wurde in dem vorstehend beschriebenen Kopplungsverfahren verwendet, wobei sich die gewünschte Titelverbindung ergab.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50–6.44 (m, 2H), 4.22–4.11 (m, 2H), 3.39–3.34 (m, 2H), 3.04–3.02 (m, 2H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.40–2.15 (m, 1H), 1.97–1.94 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

(R oder S)-N-(2,3-Methylenedioxyphenyl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin

[0075] 2,3-Methylenedioxyphenyltrifluormethansulfonat wurde in dem vorstehend beschriebenen Kopplungsverfahren verwendet, wobei sich 0.7 g der gewünschten Titelverbindung als weißer Feststoff ergaben (70% Ausbeute). Smp. 71–72°C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.63–3.56 (m, 2H), 3.39–3.33 (m, 2H), 2.50–2.20 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI): 307 (M + H) $^+$.

(R oder S)-N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin

[0076] 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yltrifluormethansulfonat wurde in dem vorstehend beschriebenen Kopplungsverfahren verwendet, wobei sich die gewünschte Titelverbindung in 90 %iger Ausbeute ergab.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 1.8 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.26 (m, 5H), 4.81 (breites m, 1H), 6.31 (dd, J = 8.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H); LRMS (M + H) $^+$ = 321.16.

Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel IV

(R oder S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin

[0077] Chlorwasserstoff wurde 30 Minuten in Dioxan (250 ml) eingeleitet. Diese Lösung wurde zu festem (R oder S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin (11.92 g, 39.21 mmol) gegeben, und es wurde 1 Stunde gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt die DC-Analyse zeigte, dass die Reaktion beendet war. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit 1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen. Das organische Lösungsmittel wurde dann durch Rotationsverdampfung entfernt, wobei das gewünschte rohe Amin quantitativ bereitgestellt wurde.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.48 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.69–3.51 (3H, m), 3.48–3.30 (3H, m), 3.20–3.10 (1H, m), 2.22–2.10 (1H, m), 1.81–1.66 (3H, m);

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.6, 146.6, 128.9, 110.4, 105.9, 99.8, 70.6, 58.1, 51.4, 47.9, 34.9, 31.0;

LCMS (100%); LRMS (M + H) $^+$ 205.25.

(R oder S)-N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-3-(amino)pyrrolidin

[0078] (R oder S)-N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin wurde in dem

vorstehend beschriebenen Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe verwendet, wobei sich die gewünschte Titelverbindung ergab.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47–6.44 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 1H), 3.38–3.30 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.98–2.95 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.25–2.21 (m, 1H), 1.98–1.96 (m, 2H), 1.72–1.70 (m, 1H);

MS (ESI): 219.

(R oder S)-N-(2,3-Methylenedioxyphenyl)-3-(amino)pyrrolidin

[0079] (R oder S)-N-(2,3-Methylenedioxyphenyl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin wurde in dem vorstehend beschriebenen Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe verwendet, wobei sich 0.3 g der gewünschten Titelverbindung als gelbes Öl ergaben (67% Ausbeute).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.71–3.55 (m, 3H), 3.47–3.39 (m, 1H), 3.22–3.15 (m, 1H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H);

MS (ESI): 207.

(R oder S)-N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(amino)pyrrolidin

[0080] (R oder S)-N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin wurde in dem vorstehend beschriebenen Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe verwendet, wobei sich die gewünschte Titelverbindung in einer Rohausbeute von 95% ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (m, 1H), 1.91 (breites s, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 6.33 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

BEISPIEL 1

(S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid

[0081] (S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin (0.1 mmol) und Triethylamin (0.15 mmol) wurden in CH₂Cl₂ gelöst. Acetylchlorid (0.12 mmol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organischen Verbindungen wurden dann mit 1 N HCl, NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Silicagelsäulenchromatographie unter Eluieren mit 4% Methanol in CH₂Cl₂ gereinigt, wobei sich die Titelverbindung ergab.

IR (rein) ν 3240, 3072, 2968, 2852, 1639, 1549, 1454, 1375, 1233, 758 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.28 (1H, br), 4.58–4.52 (1H, m), 4.52–4.42 (2H, m), 3.65–3.50 (2H, m), 3.42–3.24 (4H, m), 2.29–2.10 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.97–1.86 (1H, m);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 161.6, 146.1, 129.1, 111.0, 106.2, 100.5, 70.6, 55.4, 49.4, 47.6, 31.7, 30.9, 23.5;

LCMS (100%); LRMS (M + H)⁺ 247.18;

Anal. ber. für C₁₄H₁₈N₂O₂ C 68.27, H 7.37, N 11.37

Gefunden C 67.91, H 7.40, N 10.96. [α]_D²⁵ –51 (c, 0.29, MeOH).

[0082] Die folgenden Beispiele 2–17 wurden unter Verwendung des geeigneten Aminopyrrolidins und Säurechlorids gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt.



Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enantiomer (°)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
2	Me	CH ₂	CH ₂	R	+50 (0.11)	6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.28 (1H, br), 4.58 - 4.52 (1H, m), 4.52 - 4.42 (2H, m), 3.65 - 3.50 (2H, m), 3.42 - 3.24 (4H, m), 2.29 - 2.10 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.97 - 1.86 (1H, m).
3	Et	CH ₂	CH ₂	S	-53 (0.26)	6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.87 - 5.76 (1H, br), 4.60 - 4.50 (1H, m), 4.50 - 4.42 (2H, m), 3.67 - 3.50 (2H, m), 3.42 - 3.23 (4H, m), 2.30 - 2.15 (3H, m), 1.96 - 1.85 (1H, m), 1.19 - 1.07 (3H, m).
4	Et	CH ₂	CH ₂	R	+52 (0.32)	
5	nPr	CH ₂	CH ₂	S	-21 (0.29)	6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.80 - 5.76 (1H, br), 4.62 - 4.52 (1H, m), 4.52 - 4.42 (2H, m), 3.65 - 3.50 (2H, m), 3.42 - 3.24 (4H, m), 2.30 - 2.18 (1H, m), 2.13 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.96 - 1.84 (1H, m), 1.72 - 1.56 (2H, m), 1.00 - 0.88 (3H, m).
6	nPr	CH ₂	CH ₂	R	+41 (0.25)	

Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enan- tiomer (*)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
7	iPr	CH ₂	CH ₂	S	-50 (0.34)	6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.80 - 5.76 (1H, br), 4.62 - 4.50 (1H, m), 4.50 - 4.40 (2H, m), 3.68 - 3.50 (2H, m), 3.44 - 3.20 (4H, m), 2.40 - 2.18 (2H, m), 1.95 - 1.82 (1H, m), 1.19 - 1.12 (6H, m).
8	iPr	CH ₂	CH ₂	R	+47 (0.26)	
9	cPr	CH ₂	CH ₂	S	-51 (0.30)	6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.02 - 5.96 (1H, br), 4.62 - 4.52 (1H, m), 4.52 - 4.42 (2H, m), 3.67 - 3.51 (2H, m), 3.42 - 3.24 (4H, m), 2.30 - 2.16 (1H, m), 1.98 - 1.87 (1H, m), 1.38 - 1.26 (1H, m), 1.00 - 0.94 (2H, m), 0.78 - 0.68 (2H, m).
10	cPr	CH ₂	CH ₂	R	+48 (0.21)	
11	CH ₂ OMe	CH ₂	CH ₂	S	-40 (0.27)	7.00 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.72 - 6.66 (1H, br), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.64 - 4.56 (1H, m), 4.54 - 4.44 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 1.4 Hz), 3.70 - 3.51 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 - 3.27 (4H, m), 2.34 - 2.20 (1H, m), 1.99 - 1.86 (1H, m).

Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enan- tiomer (*)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
12	Et	O	CH ₂	R	---	6.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H). (Smp.=156-157°C)
13	Et	CH ₂	(CH ₂) ₂	S	---	7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51-6.45 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
14	Me	O	(CH ₂) ₂	S	---	1.90 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.29 (m, 4H), 4.59 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.76 (t, J = 8.2, 1H).
15	Et	O	(CH ₂) ₂	S	---	1.16 (t, J = 7.6, 3H) 1.86 (m, 1H), 2.2 (q, J = 7.6, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.29 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 4.79 (breites s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.5 (d, J = 8.0, 1H), 6.75 (t, J = 8.2, 1H).

Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enantiomer (*)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
16	nPr	O	(CH ₂) ₂	S	---	0.96 (t, J = 7.4, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (t, J = 7.2, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 5.78 (breites m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.1, 1H), 6.75 (t, J = 8.1, 1H).
17	cPr	O	(CH ₂) ₂	S	---	0.74 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.3 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 6.06 (breites m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.0, 1H), 6.76 (t, J = 8.2, 1H).

BEISPIEL 18

(R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff

[0083] (R)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin (0.1 mmol) wurde in CH₂Cl₂ gelöst, und Methylisocyanat (0.12 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und die Verbindung wurde durch Flashchromatographie unter Eluieren mit 10% Methanol in Ethylacetat gereinigt, wobei sich 130 mg (98%) des gewünschten Produkts als Feststoff ergaben.

IR (Film, cm⁻¹) 3313 (br), 1628;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.52–4.36 (m, 3H), 3.62–3.19 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.23–2.14 (m, 1H), 1.97–1.82 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 161.5, 158.3, 146.3, 129.0, 110.8, 106.0, 100.2, 70.5, 55.9, 50.1, 47.6, 32.1, 30.9, 27.3;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.7$ (c, 0.12, MeOH);

MS (ESI) 262 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ C, 64.35; H, 7.33

Gefunden C, 64.60; H, 7.20

[0084] Die folgenden Beispiele 19–29 wurden unter Verwendung des geeigneten Aminopyrrolidins und Iso-cyanats gemäß dem in Beispiel 18 beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt.



Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enantiomer (*)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
19	NHMe	CH ₂	CH ₂	S	-21 (0.29)	6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.52-4.36 (m, 3 H), 3.62-3.19 (m, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 2.23-2.14 (m, 1 H), 1.97-1.82 (m, 1 H).
20	NHEt	CH ₂	CH ₂	S	-20 (0.32)	7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.32 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.68 (bs, 1 H), 4.50 (t, J = 9.2 Hz, 3 H), 4.35 (bs, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 3.21 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H)
21	NHEt	CH ₂	CH ₂	R	+17 (0.25)	1.93 (m, 1 H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). (Smp.=143-145°C)
22	NHnPr	CH ₂	CH ₂	S	-17 (0.28)	6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.07 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.47-4.29 (m, 3 H), 3.60-3.04 (m, 8 H), 2.78 (s, 3 H), 2.21-2.07 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).
23	NHnPr	CH ₂	CH ₂	R	+16 (0.10)	

Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enan- tiomer (*)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
24	NHMe	O	CH ₂	R	---	6.75 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.78 (d, J= 4.9 Hz, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H).
25	NHEt	O	CH ₂	R	---	6.75 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.14 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
26	NHEt	CH ₂	(CH ₂) ₂	S	---	7.01 (t, J= 8.9 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.65 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.30 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
27	NHMe	O	(CH ₂) ₂	S	---	1.87 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.8, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.61 (breites d, J = 4.4, 1H), 4.89 (breites d, J = 7.1, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, J = 1.4, 1H), 6.74 (t, J = 8.2, 1H).

Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enantiomer (*)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
28	NHEt	O	(CH ₂) ₂	S	---	1.13 (t, J = 7.2, 3H) 1.92 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 4.95 (breites s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.77 (t, J = 8.2, 1H).
29	NHnPr	O	(CH ₂) ₂	S	---	0.91 (t, J = 7.4, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 4.58 (breites m, 1H), 4.82 (breites d, J = 6.6, 1H), 6.37 (d, J = 8.0, 1H), 6.48 (dd, J = 8.1, J = 1.4, 1H), 6.74 (t, J = 8.1, 1H)

BEISPIEL 30

R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-cyclopropylharnstoff

[0085] Phosgen (1 ml, 20% in Toluol) wurde zu einer Lösung von (R)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin (102 mg) und Pyridin (79 mg) in THF (5.6 ml) bei 0°C gegeben. Nach 20-minütigem Rühren wurde Cyclopropylamin (228 mg) zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2-stündigem Rühren wurde die Reaktion mit Wasser gelöscht, und das THF wurde entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt (Elution mit 5% Methanol in Ethylacetat), wobei sich 110 mg (77%) des gewünschten Produkts als Feststoff ergaben.

IR (Film, cm⁻¹) 3319 (br), 1631;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.1 (d,

J = 7.3 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.46–4.38 (m, 3H), 3.64–3.33 (m, 6H), 2.38–2.14 (m, 2H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 0.71–0.63 (m, 2H), 0.51–0.45 (m, 2H);

$[\alpha]_D^{25} +8.7$ (c, 0.1, MeOH);

MS (ESI) 288 (M + H)⁺;

Anal. ber. für C₁₆H₂₁N₃O₂ C, 66.88; H, 7.37.

Gefunden C, 67.13; H, 7.68.

[0086] Die folgenden Beispiele 31–33 wurden unter Verwendung des geeigneten Säurechlorids gemäß dem in Beispiel 30 beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt.



Beispiel Nr.	R ⁴	Z	W	Enan-tionmer (*)	$[\alpha]_D^{25}$ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Simp.)
31	NHcPr	CH ₂	CH ₂	S	-4.3 (0.32)	6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.1 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.46-4.38 (m, 3 H), 3.64-3.33 (m, 6 H), 2.38-2.14 (m, 2 H), 1.89-1.82 (m, 1 H), 1.97-1.87 (m, 1 H), 0.71-0.63 (m, 2 H), 0.51-0.45 (m, 2 H)
32	NMe ₂	CH ₂	CH ₂	S	+18 (0.30)	
33	NMe ₂	CH ₂	CH ₂	R		

BEISPIEL 34

(S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid

[0087] (S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin (0.1 mmol) und N-Chlorsuccinimid (0.11 mmol) wurden in Acetonitril (5 ml) gelöst und 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt, und das Hauptprodukt der Reaktion ergab die Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.22 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.58 (m, 3H), 5.96 (breites m, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H);

LRMS M + H = 281.16; Reinheit durch analytische HPLC = 97%.

BEISPIEL 35

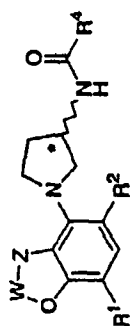
(S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid

[0088] Das in Beispiel 34 aus der Reaktion von (S)-N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-3-(amino)pyrrolidin (0.1 mmol) und N-Chlorsuccinimid (0.11 mmol) isolierte Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt, und das Nebenprodukt der Reaktion wurde isoliert, wobei sich die Titelverbindung ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 5.90 (breites m, 1H), 7.16 (s, 1H);

LRMS M + H = 315.09, 317.08; Reinheit durch analytische HPLC = 97%.

[0089] Die folgenden Beispiele 36–43 wurden unter Verwendung des geeigneten Aminopyrrolidins gemäß dem in den Beispielen 34 und 35 beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt.



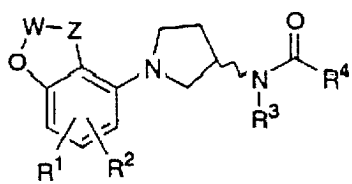
Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ⁴	Z	W	Enantiomer (*)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
36	H	Cl	nPr	CH ₂	CH ₂	S		0.97 (t, J = 7.4, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.17 (t, J = 7.23, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 5.96 (breites d, J = 7.0, 1H), 6.49 (d, J = 8.4, 1H), 7.10 (d, J = 8.4, 1H).
37	Cl	Cl	nPr	CH ₂	CH ₂	S		0.97 (t, J = 7.4, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.17 (t, J = 7.23, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (t, J = 8.73, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.66 (t, J = 8.73, 2H), 5.90 (breites d, J = 7.2, 1H), 7.16 (s, 1H).

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ⁴	Z	W	Enan- tiomer (¹)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
38	H	Cl	cPr	CH ₂	CH ₂	S		7.11 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.27 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H).
39	Cl	Cl	cPr	CH ₂	CH ₂	S		7.15 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 4.65 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.36 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.36- 1.31 (m, 1H), 0.99- 0.95 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H).

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ⁴	Z	W	Enan- tiomer (*)	[α] _D ²⁵ (c, MeOH)	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (Smp.)
40	H	Cl	NHEt	CH ₂	CH ₂	S		7.26 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.96-3.76 (m, 4H), 3.20 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.18 (t, J= 7.1 Hz, 3H).
41	H	Cl	NHEt	CH ₂	CH ₂	R		
42	Cl	Cl	NHEt	CH ₂	CH ₂	S		7.26 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.70 (t, J= 7.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.18 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (t, J= 7.0 Hz, 3H).
43	Cl	Cl	NHEt	CH ₂	CH ₂	R		

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



I

wobei

die gewellte Bindung($\sim$) das Racemat darstellt, das (R)-Enantiomer oder das (S)-Enantiomer; die Reste R¹ und R² jeweils unabhängig Wasserstoff- oder Halogenatome sind;

W ein CR⁵-, CR⁵R⁶- oder (CH₂)_n-Rest ist, wobei n den Wert 1–2 hat;

Z eine CH₂- oder CH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom ist;

R³ ein Wasserstoffatom oder ein C_{1–4}-Alkylrest ist;

R⁴ ein C_{1–6}-Alkyl-, C_{3–6}-Cycloalkyl-, C_{1–3}-Halogenalkyl-, C_{2–6}-Alkenyl-, C_{1–6}-Alkylamino-, C_{3–6}-Cycloalkylamino-, di(C_{1–4})-Alkylamino-, C_{1–4}-Alkoxy(C_{1–4})-alkyl-, C_{1–4}-Alkylthio(C_{1–4})-alkyl- oder C_{1–4}-Trifluormethyl(C_{1–2})-alkylrest ist; und

die Reste R⁵ und R⁶ jeweils unabhängige Wasserstoffatome oder C_{1–4}-Alkylreste sind; oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die gewellte Bindung($\sim$) das (R)-Enantiomer darstellt, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die gewellte Bindung($\sim$) das (S)-Enantiomer darstellt, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei die Reste R³, R⁵, und R⁶ Wasserstoffatome bedeuten, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei der Rest R₄ einen C_{1–6}-Alkyl-, C_{3–6}-Cycloalkyl-, C_{1–6}-Alkylamino-, C_{3–6}-Cycloalkylamino- oder C_{1–4}-alkoxy(C_{1–4})-alkylrest bedeutet, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1–5, wobei W eine CH-, CH₂- oder (CH₂)₂-Gruppe bedeutet und Z eine CH- oder CH₂-Gruppe ist, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

7. Verbindung nach Anspruch 6, ausgewählt aus:

(S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]isobutyramid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]isobutyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]methoxyacetamid;
 (S)-N-[N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2H-2,3-Dihydrobenzopyran-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-cylopropylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-cylopropylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N',N'-dimethylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N',N'-dimethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (S)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;

(R)-N-[N-(5-Chlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 und
 (R)-N-[N-(5,7-Dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1–5, wobei W eine CH_2 - oder $(\text{CH}_2)_2$ -Gruppe bedeutet und Z ein Sauerstoffatom ist, oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

9. Verbindung nach Anspruch 8, ausgewählt aus:

(R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]propanamid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]butyramid;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropancarboxamid;
 (R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (R)-N-[N-(2,3-Methylenedioxyphen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-methylharnstoff;
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-ethylharnstoff; und
 (S)-N-[N-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-pyrrolidin-3-yl]-N'-n-propylharnstoff;
 oder ein nicht-toxisches pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–9 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung zirkadianer Rhythmus-Störungen.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–9 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schlafstörungen.

12. Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–9 und eine geeignete Menge eines pharmazeutisch verträglichen Trägers umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen