



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 05 037 T2 2006.12.14

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 513 836 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 05 037.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR03/01686

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 757 109.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2031/004226

(86) PCT-Anmeldetag: 05.06.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 18.12.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.03.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 03.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.12.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0207001 07.06.2002 FR

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BONO, Françoise, F-31300 Toulouse, FR; BOSCH,
Michael, F-34590 Marsillargues, FR; DOS
SANTOS, Victor, F-34130 Valergues, FR;
HERBERT, Marc, Jean, F-31170 Tournefeuille, FR;
NISATO, Dino, F-34680 Saint Georges d'Orques,
FR; TONNERRE, Bernard, F-34570 Vailhauques,
FR; WAGNON, Jean, F-34070 Montpellier, FR

(54) Bezeichnung: PIPERAZINYLACYLPiperidinderivate, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN THERAPEUTISCHE ANWENDUNG

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 substituierte 1-Piperazinylacylpiperidinderivate, ihre Herstellung und ihre Anwendung bei der Therapie.

[0002] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Affinität zum Neurotrophinrezeptor p75^{NTR}.

[0003] Neurotrophine gehören zu einer Familie von Proteinen, die eine ähnliche Struktur und ähnliche Funktionen besitzen und zu denen der Nervenwachstumsfaktor (NGF, Nerve Growth Factor), BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) und Neurotrophin-6 (NT-6) gehören. Die biologischen Wirkungen dieser Proteine (Überleben und Differenzierung) erfolgen durch Wechselwirkung mit Membranrezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität (trk-A, trk-B und trk-C) (H. THOENEN, Science, 1995, 270, 593-598; G.R. LEWIN und Y.A. BARDE, Annu. Rev. Neurosci., 1996, 19, 289-317; M.V. CHAO, J. Neurobiol., 1994, 25, 1373-1385; M. BOTHWELL, Annu. Rev. Neurosci., 1995, 18, 223-253; G. DECHANT und Y.A. BARDE, Curr. Opin. Neurobiol., 1997, 7, 413-418). Zahlreiche Arbeiten zeigen jedoch die maßgebliche Rolle des p75^{NTR}-Rezeptors bei der Aktivität von Neurotrophinen.

[0004] Der p75^{NTR}-Rezeptor, der Rezeptor für alle Neurotrophine, ist ein Transmembranglycoprotein aus der Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNF-Rezeptoren) (W.J. FRIEDMAN und L.A. GREENE, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142; J. MELDOSIS et al., Trends Pharmacol. Sci., 2000, 21, 242-243). Dem p75^{NTR}-Rezeptor werden mehrere biologische Funktionen zugeschrieben: zum einen Modulation der Affinität von Neurotrophinen zu trk-Rezeptoren; zum anderen, in Abwesenheit von trk, Induktion eines Signals für den Zelltod durch Apoptose, die durch Homodimerisierung des Rezeptors und Aktivierung des Ceramid-Wegs erfolgt.

[0005] Bei der Apoptose oder dem programmierten Zelltod handelt es sich um einen physiologischen Mechanismus zur Eliminierung von Zellen in zahlreichen Geweben. Eine maßgebliche Rolle spielt die Apoptose insbesondere bei der Embryogenese, der Morphogenese und der Zellerneuerung. Die Apoptose ist ein genetisch gesteuertes Phänomen, das nur in einem fortgeschrittenen und irreversiblen Zelläsionsstadium auftritt.

[0006] Zahlreiche Arbeiten zeigen, daß die Apoptose bei mehreren Pathologien des Zentralnervensystems wie amyotropher Lateralsklerose, multipler Sklerose, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Huntington-Krankheit und Prionerkrankungen vorkommt. Außerdem kommt der Neuronentod durch Apoptose auch sehr früh nach Hirn- und Herzschämie vor. Der Zelltod ist auch ein maßgebliches Phänomen bei der Arteriosklerose; die Nekrosezonen bei primären arteriosklerotischen Läsionen beim Menschen werden nämlich auf 80% geschätzt (M.L. BOCHATON-PIALAT et al., Am. J. Pathol., 1995, 146, 1-6; H. PERLMAN, Circulation, 1997, 95, 981-987). Die Apoptose ist auch an Mechanismen beteiligt, die nach Herzschämie und Reperfusion zum Zelltod führen (H. YAOITA et al., Cardiovasc. Res., 2000, 45, 630-641).

[0007] Mehrere Arbeiten zeigen, daß das p75^{NTR}-abhängige proapoptotische Signal bei verschiedenen Zelltypen einschließlich neuronaler Zellen, Oligodendrozyten, Schwann-Zellen und auch Leberzellen, Herzzellen und glatten Muskelzellen beobachtet wird (J.M. FRADE et al., Nature, 1996, 383, 166-168; P. LASACCIA-BON-NEFIL et al., Nature, 1996, 383, 716-719; M. SOILU-HANNINEN et al., J. Neurosci., 1999, 19, 4828-4838; N. TRIM et al., Am. J. Pathol., 2000, 156, 1235-1243; S.Y. WANG et al., Am. J. Pathol., 2000, 157, 1247-1258). Außerdem zeigen einige *in vivo* durchgeführte Versuche eine Erhöhung der p75^{NTR}-Expression nach Ischämie in den Bereichen des Gehirns und des Herzens, in denen eine massive Apoptose registriert wird. Diese Ergebnisse deuten daher darauf hin, daß p75^{NTR} eine maßgebliche Rolle bei den zum postischämischen Neuronentod durch Apoptose führenden Mechanismen spielen kann (P.P. ROUX et al., J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896; J.A. PARK et al., J. Neurosci., 2000, 20, 9096-9103).

[0008] Der p75^{NTR}-Rezeptor wird als zelluläres Ziel für das Prion-Peptid (V. DELLA-BIANCA et al., J. Biol. Chem., 2001, in Druck) und das β-Amyloid-Peptid (S. RABIZADEH et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10703-10706) beschrieben und wäre somit an den durch diese Verbindungen induzierten Apoptosephänomenen beteiligt. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, gemäß der p75^{NTR} eine wichtige Rolle beim durch das infektiöse Prion-Protein (subakute spongiforme Enzephalopathie) oder durch das Beta-Amyloid-Protein (Alzheimer-Krankheit) induzierten Neuronentod spielt.

[0009] Neuere Studien deuten darauf hin, daß der p75^{NTR}-Rezeptor über seine Funktion als Korezeptor des Nogo-Rezeptors eine wichtige Rolle bei der axonalen Regeneration spielen könnte (WONG et al., Nature Neurosci., 2002, 5, 1302-1308; Kerracher und Winton, Neuron, 2002, 36, 345-348). Einige mit Myelin assoziierte

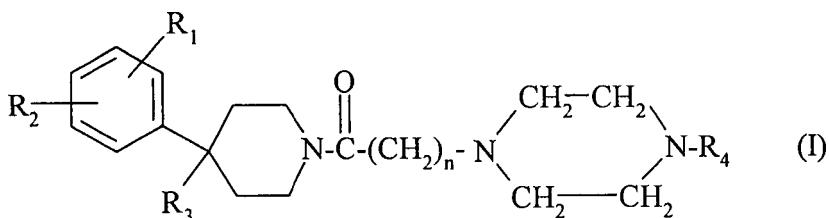
Proteine (myelin-assoziiertes Glycoprotein, MAG, Nogo-A und Oligodendrozyten-Myelin-Glycoprotein, OMgp) inhibieren nämlich die Nervenregeneration auf zentraler Ebene bei Rückenmarks- und Hirntrauma. Diese Proteine befinden sich in der Membran der dem Axon direkt benachbarten Oligodendrozyten und inhibieren das neuritische Wachstum, indem sie mit hoher Affinität an den sich auf der axonalen Membran befindenden Nogo-Rezeptor binden. Der p75^{NTR}-Rezeptor ist mit dem Nogo-Rezeptor assoziiert und an der Signalisierung der inhibitorischen Wirkungen dieser Myelinproteine bezüglich des axonalen Wachstums beteiligt. Daher spielt der p75^{NTR}-Rezeptor eine große Rolle bei der Regulierung der neuronalen Plastizität und bei Neuron-Glia-Wechselwirkungen und stellt ein therapeutisches Ziel der Wahl zur Förderung der Nervenregeneration dar.

[0010] Auf peripherer Ebene zeigen neuere Arbeiten eine Zunahme der Expression von p75^{NTR} und Neurotrophinen und eine massive Apoptose bei arteriosklerotischen Läsionen. Außerdem wird auch eine proangiogene und gefäßerweiternde Wirkung von NGF registriert. Schließlich wurde eine neue Form von p75^{NTR} mit Trunkierung im extrazellulären Teil sowie ihre große Rolle bei der etablierten Vasculogenese nachgewiesen (D. VON SHACK et al., Nature Neuroscience, 2001, 4, 977-978). Alle diese neueren Daten deuten darauf hin, daß p75^{NTR} in vollständiger oder trunkierter Form auch eine maßgebliche Rolle bei vaskulären Pathologien spielen könnte.

[0011] Es ist eine Reihe von Verbindungen bekannt, die mit dem trkA/NGF/p75^{NTR}-System wechselwirken oder eine Wirkung vom NGF-Typ besitzen. So werden in der Patentanmeldung WO 00/59893 substituierte Pyrimidinderivate beschrieben, die eine Wirkung vom NGF-Typ zeigen und/oder die Wirkung von NGF auf PC12-Zellen erhöhen. In den Patentanmeldungen WO 00/69828 und WO 00/69829 werden polycyclische Verbindungen beschrieben, die die Bindung von NGF an den p75^{NTR}-Rezeptor in Zellen, die den trkA-Rezeptor nicht exprimieren, inhibieren. In der Anmeldung WO 94/11373 werden Pyridazinochinazolonderivate beschrieben, die an den Neurotrophinrezeptor p75^{NTR} binden. In der Anmeldung WO 94/22866 werden Pyrazolochinazolonderivate beschrieben, die spezifisch an NGF binden, um dessen Fixierung am p75^{NTR}-Rezeptor zu vermeiden, aber dessen Wechselwirkung mit dem trk-Rezeptor erlauben. In der Anmeldung WO 01/49684 werden substituierte Tetrahydropyridinderivate beschrieben, die eine Wirkung auf die Modulation von TNF-Alpha besitzen.

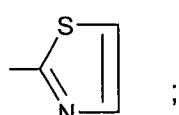
[0012] Es wurden nun neue 1-Piperazinylacylpiperidinderivate gefunden, die Affinität zum p75^{NTR}-Rezeptor aufweisen.

[0013] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



worin:

- n gleich 1 oder 2;
- R₁ für ein Halogenatom; einen Trifluormethylrest; (C₁-C₄)-Alkyl; (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Trifluormethoxyrest steht;
- R₂ für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht;
- R₃ für ein Wasserstoffatom; eine Gruppe -OR₅; eine Gruppe -CH₂OR₅; eine Gruppe -NR₆R₇; eine Gruppe -NR₈COR₉; eine Gruppe -NR₈CONR₁₀R₁₁; eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃; eine Gruppe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅; (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder eine Gruppe -CONR₁₆R₁₇ steht;
- oder auch R₃ eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem dem Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom bildet;
- R₄ für die aromatische Gruppe 1,3-Thiazol-2-yl der Formel:



- R₅ für ein Wasserstoffatom; (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht;
- R₆ und R₇ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen;
- R₈ für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht;

- R₉ für (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Gruppe -(CH₂)_m-NR₆R₇ steht;
- m gleich 1, 2 oder 3 ist;
- R₁₀ und R₁₁ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen;
- R₁₂ und R₁₃ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₅)-Alkyl stehen und R₁₃ außerdem für eine Gruppe -(CH₂)_q-OH oder eine Gruppe -(CH₂)_q-S-CH₃ stehen kann;
- oder auch R₁₂ und R₁₃ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Aziridin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morphin ausgewählten Heterocyclus bilden;
- q gleich 2 oder 3 ist;
- R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen;
- R₁₆ und R₁₇ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen und R₁₇ außerdem für eine Gruppe gleich -(CH₂)_q-NR₆R₇ stehen kann;
- oder auch R₁₆ und R₁₇ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, ausgewählt unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morphin oder gegebenenfalls in 4-Position durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Piperazin bilden.

[0014] Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von Basen oder Säureadditionssalzen existieren. Derartige Additionssalze sind Teil der Erfindung.

[0015] Diese Salze werden vorteilhafterweise mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren hergestellt, wenn-gleich auch die Salze anderer zur Reinigung oder Isolierung von Verbindungen der Formel (I) verwendbarer Säuren Teil der Erfindung sind.

[0016] Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form von Hydraten oder Solvaten vorliegen, d.h. in Form von Assoziationen oder Kombinationen mit einem oder mehreren Wassermolekülen oder mit einem Lösungsmittel. Derartige Hydrate und Solvate sind ebenfalls Teil der Erfindung.

[0017] Unter einem Halogenatom ist ein Brom-, Chlor-, Fluor- oder Iodatom zu verstehen.

[0018] Unter (C₁-C₄)-Alkyl bzw. (C₁-C₅)-Alkyl ist ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit einem bis vier Kohlenstoffatomen bzw. einem bis fünf Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl- oder tert.-Pentylrest.

[0019] Unter (C₁-C₄)-Alkoxy ist ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit einem bis vier Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie der Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sek.-Butoxy- oder tert.-Butoxyrest.

[0020] Bevorzugt sind insbesondere die Verbindungen der Formel (I), worin:

- n gleich 1 ist;
- R₁ in 3-Position des Phenyls steht und für einen Trifluormethylrest, Methyl, Methoxy oder einen Trifluormethoxyrest steht und R₂ für ein Wasserstoffatom steht; oder auch R₁ in 3-Position des Phenyls steht und für einen Trifluormethylrest steht und R₂ in 4-Position des Phenyls steht und für ein Chloratom steht;
- R₃ für Hydroxy, Methoxy, Aminomethyl, (Methylamino)methyl oder (Dimethylamino)methyl steht oder auch R₃ eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem dem Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom bildet;
- R₄ für 1,3-Thiazol-2-yl steht; in Form einer Base oder eines Säureadditionssalzes sowie in Form eines Hydrats oder Solvats.

[0021] Von den den Gegenstand der Erfindung bildenden Verbindungen der Formel (I) seien insbesondere die folgenden Verbindungen aufgeführt:

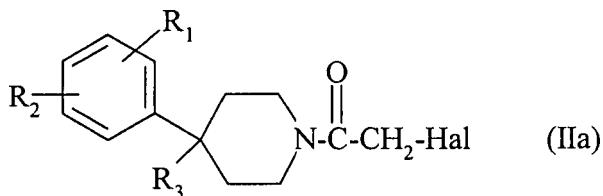
- 1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 2-[4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-[4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,6-dihydro-1-(2H)-pyridinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-(Aminomethyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-hydroxy-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-Hydroxy-4-(3-methylphenyl)-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-Methoxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;

- 1-[4-[(Dimethylamino)methyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
- 1-[4-[(Methylamino)methyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;

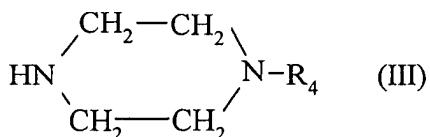
in Form einer Base oder eines Säureadditionssalzes sowie in Form eines Hydrats oder Solvats.

[0022] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) mit $n = 1$, dadurch gekennzeichnet, daß man:

- a1) eine Verbindung der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen und Hal für einen Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, mit der Maßgabe, daß dann, wenn R_3 eine Hydroxyl- oder Aminfunktion enthält, diese Funktionen geschützt sein können, mit einer Verbindung der Formel:



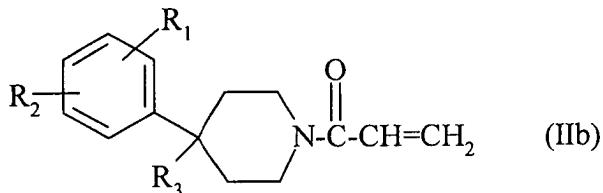
worin R_4 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzt, umsetzt;

b1) und nach eventueller Entschützung der in R_3 enthaltenen Hydroxyl- oder Aminfunktionen die Verbindung der Formel (I) erhält.

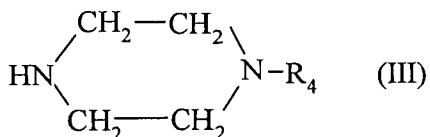
[0023] Gegebenenfalls wird die Verbindung der Formel (I) in eines ihrer Säureadditionssalze umgewandelt.

[0024] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) mit $n = 2$, dadurch gekennzeichnet, daß man:

- a2) eine Verbindung der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen, mit der Maßgabe, daß dann, wenn R_3 eine Hydroxyl- oder Aminfunktion enthält, diese Funktionen geschützt sein können, mit einer Verbindung der Formel:



worin R_4 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzt, umsetzt;

b2) und nach eventueller Entschützung der in R_3 enthaltenen Hydroxyl- oder Aminfunktionen die Verbindung der Formel(I) erhält.

[0025] Gegebenenfalls wird die Verbindung der Formel (I) in eines ihrer Säureadditionssalze umgewandelt.

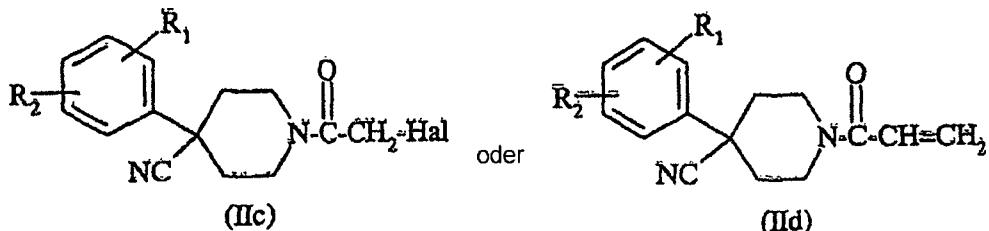
[0026] In Schritt a1) oder in Schritt a2) wird die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIa) bzw. (IIb) mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer unter organischen Basen, wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, oder Alkalimetallcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, wie Kalium-

carbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, ausgewählten Base und in An- oder Abwesenheit eines Alkalimetalliodids, wie Kaliumiodid oder Natriumiodid, durchgeführt. Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, Toluol oder Propan-2-ol, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

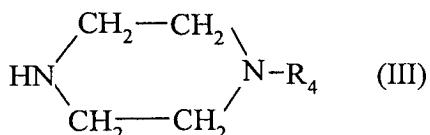
[0027] Gegebenenfalls werden in Schritt b1) oder Schritt b2) in R_3 enthaltene Hydroxyl- oder Aminfunktionen nach herkömmlichen Methoden, die dem Fachmann gut bekannt sind, entschützt.

[0028] Gemäß einer Variante des Verfahrens und wenn R_3 für eine Gruppe $-CH_2NR_{12}R_{13}$ steht, in welcher R_{12} und R_{13} jeweils Wasserstoff bedeutet, geht man so vor, daß man:

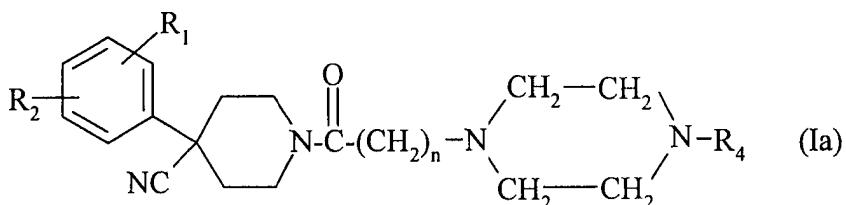
a3) eine Verbindung der Formel:



worin R₁, R₂ und R₃ die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen und Hal für ein Halogenatatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, mit einer Verbindung der Formel:



worin R_4 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzt, zu einer Verbindung der Formel:



umsetzt;

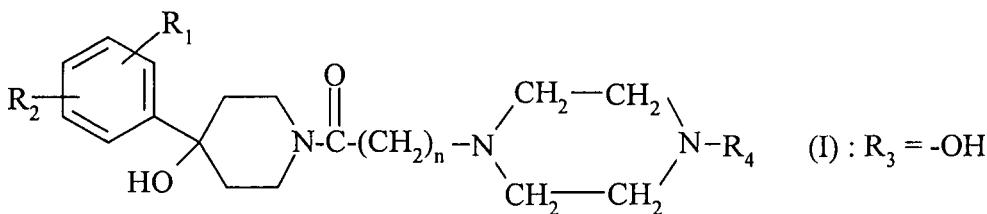
b3) die Cyanogruppe der Verbindung der Formel (Ia) reduziert, wobei man eine Verbindung der Formel (I) mit $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$ erhält.

[0029] Gegebenenfalls wird die Verbindung der Formel (I) in eines ihrer Säureadditionssalze umgewandelt.

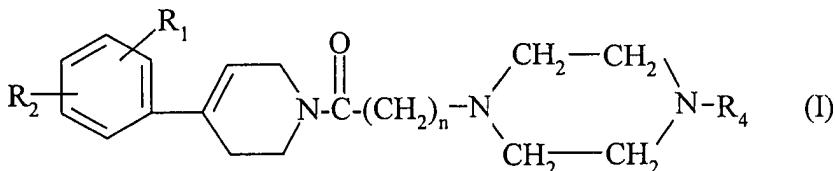
[0030] In Schritt a3) wird die Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel (IIc) bzw. (IId) und der Verbindung der Formel (III) wie oben in Schritt a1) oder a2) des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben durchgeführt.

[0031] In Schritt b3) wird die Reduktion der Cyanogruppe der Verbindung der Formel (Ia) nach herkömmlichen Methoden durchgeführt. So erfolgt die Reduktion beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Raney®-Nickel oder Rhodium auf Aluminiumoxid und in An- oder Abwesenheit von Ammoniak in einem Lösungsmittel, wie Methanol, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und 60°C.

[0032] Gemäß einer anderen Variante des Verfahrens und wenn R₃ für eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem dem Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom steht, dehydratisiert man eine Verbindung der Formel:



worin R₁, R₂, n und R₄ die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen, zu einer Verbindung der Formel:



[0033] Gegebenenfalls wird die Verbindung der Formel (I) und eines ihrer Säureadditionssalze umgewandelt.

[0034] Die Dehydratisierung erfolgt beispielsweise unter Verwendung eines Gemisches aus Essigsäure und Salzsäure oder eines Gemisches aus Essigsäure und Schwefelsäure bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und 140°C. Die Umsetzung kann auch mit p-Toluolsulfonsäure in einem Lösungsmittel wie Toluol und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und Rückflußtemperatur durchgeführt werden.

[0035] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃ mit R₁₂ = H und R₁₃ = (C₁-C₅)-Alkyl steht, ist auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -CH₂NH₂ mit einem (C₁-C₅)-Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich. Die Verbindungen der Formel (I), worin R₁₂ und R₁₃ jeweils für einen gleichen oder verschiedenen (C₁-C₅)-Alkylrest stehen, werden durch eine identische Umsetzung hergestellt.

[0036] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃ mit R₁₂ = H oder (C₁-C₅)-Alkyl und R₁₃ = (C₁-C₅)-Alkyl, eine Gruppe -(CH₂)_q-OH bzw. eine Gruppe -(CH₂)_q-S-CH₃ steht, ist auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -CH₂-NHR₁₂ mit Formaldehyd oder einem Aldehyd der Formel OHC-(C₁-C₄)-Alkyl, OHC-(CH₂)_q-1-OH bzw. OHC-(CH₂)_q-1-S-CH₃ oder einem entsprechenden Keton in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Natriumborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, und in Gegenwart einer Säure, wie Essigsäure, in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen 0°C und Umgebungstemperatur zugänglich.

[0037] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃ steht, in welcher R₁₂ und R₁₃ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Aziridin bilden, ist auch durch Cyclisierung einer entsprechenden Zwischenverbindung, in der R₃ für eine Gruppe -CH₂NH-CH₂CH₂-Cl steht, in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, und in Gegenwart eines Alkaliiodids, wie Kaliumiodid, in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich; die entsprechende Zwischenverbindung wird durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -CH₂NH₂ mit Chloroacetaldehyd gemäß der oben beschriebenen Methode hergestellt.

[0038] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃, in welcher R₁₂ und R₁₃ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin bzw. Morpholin bilden, ist auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -CH₂NH₂ mit einer Verbindung der Formel Hal-(CH₂)₃-Hal, Hal-(CH₂)₄-Hal, Hal-(CH₂)₅-Hal bzw. Hal-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-Hal, worin Hal für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, und in Gegenwart eines Alkaliiodids, wie Kaliumiodid, und in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, Etylenglycol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich.

[0039] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅ mit R₈ = R₁₄ = R₁₅ = H steht, ist auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -CH₂NH₂ mit Trimethylsilylisocyanat

in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels und anschließende Hydrolyse in saurem Milieu zugänglich.

[0040] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CONR₁₆R₁₇ steht, ist auch durch Umsetzung einer entsprechenden Zwischenverbindung, in der R₃ für Carboxy steht, mit einer Verbindung der Formel HNR₁₆R₁₇ nach herkömmlichen Peptidkupplungsmethoden zugänglich; die entsprechende Zwischenverbindung wird nach herkömmlichen Methoden durch Behandlung einer Verbindung der Formel (I), worin R₃ für (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl steht, mit Säure oder Base oder durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (Ia) mit einer starken Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, wie Kaliumhydroxid, in einem Lösungsmittel, wie Toluol oder Ethylenglycol, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels hergestellt.

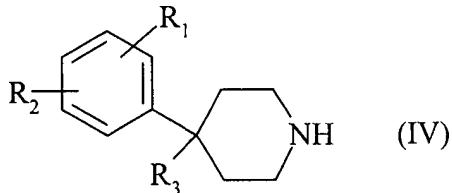
[0041] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -NR₈COR₉ mit R₉ = -(CH₂)_m-NR₆R₇ steht, ist auch durch Umsetzung einer entsprechenden Zwischenverbindung, in der R₃ für eine Gruppe -NR₈CO(CH₂)_m-Hal steht und Hal für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, steht, mit einem Überschuß einer Verbindung der Formel HNR₆R₇ in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Ethanol, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich; die entsprechende Zwischenverbindung wird durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit R₃ = -NHR₈ mit einer Verbindung der Formel Hal-CO-(CH₂)_m-Hal, worin Hal für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin, in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, und bei einer Temperatur zwischen 0°C und Umgebungstemperatur hergestellt.

[0042] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe -CH₂OR₅ steht, in welcher R₅ ein Wasserstoffatom bedeutet, ist auch durch Behandlung einer Verbindung der Formel (I), in der R₃ für eine Gruppe -CH₂OR₅ steht, in welcher R₅ (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl bedeutet, mit Säure oder Base zugänglich.

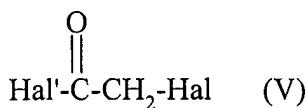
[0043] Die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können anschließend aus dem Reaktionsmedium abgetrennt und nach herkömmlichen Methoden, beispielsweise durch Kristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden.

[0044] Die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) werden in Form der freien Base oder eines Salzes nach herkömmlichen Techniken isoliert.

[0045] Die Verbindungen der Formel (IIa) werden durch Umsetzung eines Piperidinderivats der Formel:

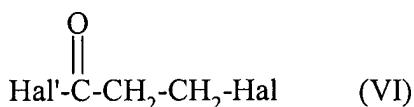


worin R₁, R₂ und R₃ die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen, mit einer Verbindung der Formel:



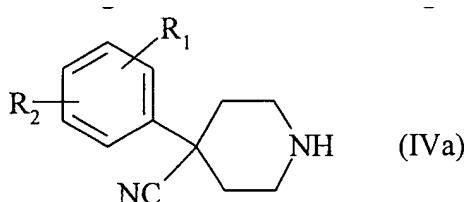
worin Hal und Hal' jeweils unabhängig voneinander für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, stehen, hergestellt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel und bei einer Temperatur zwischen 0°C und Umgebungstemperatur.

[0046] Die Verbindungen der Formel (IIb) werden durch Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel:



worin Hal und Hal' die oben angegebene Bedeutung besitzen, unter den oben aufgeführten Arbeitsbedingungen hergestellt.

[0047] Desgleichen werden Verbindungen der Formel (IIC) bzw. (IID) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:

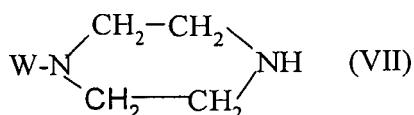


worin R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen, mit einer Verbindung der Formel (V) bzw. (VI) gemäß den gleichen Arbeitsbedingungen wie oben hergestellt.

[0048] Die Verbindungen der Formel (V) oder (VI) sind im Handel erhältlich, bekannt oder nach bekannten Methoden zugänglich.

[0049] Die Verbindung der Formel (III) wird nach bekannten Methoden hergestellt, wie denjenigen gemäß J. Org. Chem., 1953, 18, 1484-1488, J. Med. Chem., 1978, 21 (6), 536-542, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 oder WO 97/28129.

[0050] Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (III) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin W für Wasserstoff oder eine N-Schutzgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel:



worin R₄ die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzt und Hal für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod steht, hergestellt.

[0051] Die Umsetzung erfolgt in An- oder Abwesenheit von Base in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, Propan-2-ol, n-Butanol, Acetonitril oder Toluol, und bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels. Bei Verwendung einer Base wird diese unter organischen Basen, wie Diisopropylethylamin, oder Alkalimetallcarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, ausgewählt. In Abwesenheit von Base erfolgt die Umsetzung unter Verwendung eines Überschusses der Verbindung der Formel (VII). Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durch Erhitzen einer Mischung der Verbindungen (VII) und (VIII) auf Temperaturen von etwa 140 bis 180°C durchgeführt werden.

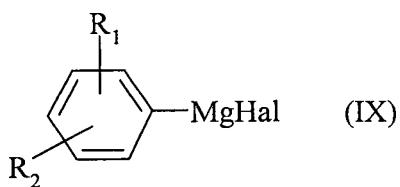
[0052] Wenn W für eine N-Schutzgruppe steht, wird diese gegebenenfalls nach herkömmlichen Methoden abgespalten, wobei man die erwarteten Verbindungen der Formel (III) erhält.

[0053] Die Verbindungen der Formel (VII) oder der Formel (VIII) sind bekannt oder nach bekannten Methoden zugänglich.

[0054] Die Verbindungen der Formel (IV) sind im Handel erhältlich, bekannt oder nach bekannten Methoden zugänglich, wie beispielsweise gemäß EP-0 474 561, EP-0 673 928 oder WO 96/23787.

[0055] Die Verbindungen der Formel (IV) werden im allgemeinen in am Stickstoffatom des Piperidins geschützter Form hergestellt; nach einem Entschützungsschritt erhält man die Verbindungen der Formel (IV) selbst.

[0056] Insbesondere setzt man zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IV), worin R₃ für eine Gruppe -OR₅ mit R₅ = H steht, ein Organomagnesiumderivat der Formel:



worin R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie bei einer Verbindung der Formel (I) besitzen und Hal für ein Halogenatom, vorzugsweise Brom, steht, in einem Lösungsmittel, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels mit 1-Benzyl-4-piperidinon um.

[0057] Die Organomagnesiumderivate der Formel (IX) sind nach dem Fachmann gut bekannten herkömmlichen Methoden aus den entsprechenden Halogenderivaten zugänglich.

[0058] Aus Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -OH$ stellt man durch eine Alkylierungs- bzw. Acylierungsreaktion nach dem Fachmann bekannten Methoden die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -OR_5$, worin $R_5 = (C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bzw. $(C_1-C_4)\text{-Alkylcarbonyl}$ bedeutet, her.

[0059] Die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -OH$, die am Stickstoffatom des Piperidins eine Schutzgruppe tragen, können zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -NHCOCH_3$ nach der Methode gemäß EP-0 474 561 einer Ritter-Reaktion durch Einwirkung von Acetonitril in saurem Milieu unterworfen werden. Danach stellt man durch Hydrolyse in stark saurem Milieu die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -NR_6R_7$, worin $R_6 = R_7 = H$, her. Die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -NR_6R_7$, worin R_6 und/oder $R_7 = (C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet, werden nach den Methoden gemäß EP-0 673 928 oder WO 96/23787 hergestellt.

[0060] Die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -NR_8COR_9$, worin $R_9 = (C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet, oder $R_3 = -NR_8CONR_{10}R_{11}$ oder $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten, oder $R_3 = -CH_2NR_8CONR_{14}R_{15}$ oder $R_3 = (C_1-C_4)\text{-Alkoxy carbonyl}$ oder $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$ sind nach den Methoden gemäß WO 96/23787 zugänglich.

[0061] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, worin $R_{12} = R_{13} = H$, ist aus einer Verbindung der Formel (IVa) nach der oben für eine Verbindung der Formel (I) beschriebenen Methode zugänglich.

[0062] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -NR_8COR_9$, worin $R_9 = -(CH_2)_mNR_6R_7$ ist nach der oben für eine Verbindung der Formel (I) beschriebenen Methode zugänglich.

[0063] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, worin $R_{12} = H$ oder $(C_1-C_5)\text{-Alkyl}$ und $R_{13} = (C_1-C_5)\text{-Alkyl}$, eine Gruppe $-(CH_2)_q-OH$ oder eine Gruppe $-(CH_2)_q-S-CH_3$, ist nach der oben für eine Verbindung der Formel (I) beschriebenen Methode zugänglich.

[0064] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$ worin $R_{12} = H$ und $R_{13} = -CH_3$ ist auch durch Reduktion einer entsprechenden Zwischenverbindung mit $R_3 = -CH_2NHCHO$ mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Ether oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich. Die entsprechende Zwischenverbindung ist durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2NH_2$ mit Ameisenethylester bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und 60°C zugänglich.

[0065] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Aziridin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morphinol bilden, ist nach den oben für eine Verbindung der Formel (I) beschriebenen Methoden zugänglich.

[0066] Eine Verbindung der Formel (IV) mit $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$, worin $R_{16} = R_{17} = H$, ist auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IVa), die am Stickstoffatom des Piperidins geschützt ist, mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer starken Base, wie eines Alkalimetallhydroxids, wie Natriumhydroxid, und eines Phasentransferkatalysators, wie eines substituierten quaternären Ammoniumsalzes, beispielsweise Trioctylmethyleammoniumchlorid, in einem Lösungsmittel, wie Toluol im Gemisch mit Wasser, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich.

[0067] Die Verbindungen der Formel (IVa) sind nach bekannten Methoden zugänglich, wie beispielsweise gemäß Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3273-3276 und J. Med. Chem., 1999, 42 (23), 4778-4793.

[0068] Aus den Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2OH$ werden durch eine Alkylierungs- bzw. Acylierungsreaktion nach dem Fachmann bekannten Methoden die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2OR_5$, worin R_5 (C_1-C_4)-Alkyl bzw. (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl bedeutet, hergestellt.

[0069] Die Verbindungen der Formel (IV) mit $R_3 = -CH_2OR_5$, worin R_5 ein Wasserstoffatom bedeutet, sind durch Reduktion einer Verbindung der Formel (IV), worin R_3 Methoxycarbonyl bedeutet, nach dem Fachmann bekannten Methoden erhältlich.

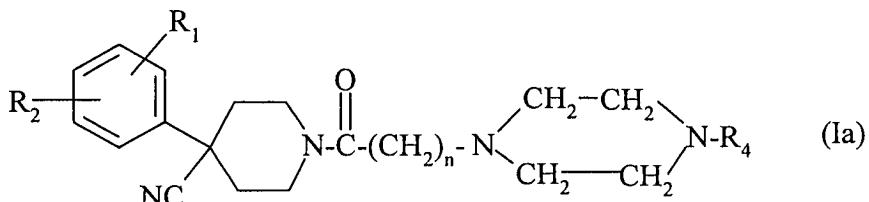
[0070] Die Verbindungen der Formel (IV), worin R_3 für (C_1-C_4)-Alkoxy carbonyl steht, sind durch Veresterungsreaktion einer entsprechenden Zwischenverbindung, in der R_3 für Carboxy steht, nach dem Fachmann bekannten Methoden erhältlich; die entsprechende Zwischenverbindung ist durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IVa) mit einer starken Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, wie Kaliumhydroxid, in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Ethylenglycol, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zugänglich.

[0071] Im Lauf eines der Herstellungsschritte für die Verbindungen der Formel (I) oder der Zwischenverbindungen der Formel (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III) oder (IV) kann es notwendig und/oder wünschenswert sein, reaktive oder empfindliche funktionelle Gruppen, wie Amin-, Hydroxyl- oder Carboxygruppen, die in einem der betreffenden Moleküle vorliegen, zu schützen. Diese Schützung kann mit herkömmlichen Schutzgruppen durchgeführt werden, wie beispielsweise denjenigen gemäß Protective Groups in Organic Chemistry, Hrsg. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, Protective Groups in Organic Synthesis, Hersg. T.W. Greene und P.G.M. Wutts, John Wiley & Sons, 1991 oder Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. Die Abspaltung der Schutzgruppen kann in einem geeigneten nachfolgenden Schritt nach Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind und den Rest des betreffenden Moleküls nicht beeinträchtigen.

[0072] Bei den gegebenenfalls verwendeten N-Schutzgruppen handelt es sich um herkömmliche N-Schutzgruppen, die dem Fachmann gut bekannt sind, wie beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl-, Fluorenylmethoxycarbonyl-, Benzyl-, Benzhydrylidene- oder Benzyloxycarbonylgruppe.

[0073] Gegenstand der Erfindung sind gemäß einer weiteren Ausgestaltung die Verbindungen der Formel (Ia). Diese Verbindungen eignen sich als Synthesezwischenprodukte für die Verbindungen der Formel (I).

[0074] Gegenstand der Erfindung sind somit gemäß einer weiteren Ausgestaltung Verbindungen der Formel:



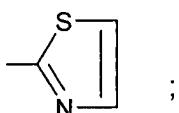
worin:

n gleich 1 oder 2;

R_1 für ein Halogenatom; einen Trifluormethylrest; (C_1-C_4)-Alkyl; (C_1-C_4)-Alkoxy oder einen Trifluormethoxyrest steht;

R_2 für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht;

R_4 für die aromatische Gruppe 1,3-Thiazol-2-yl der Formel:



steht;

in Form einer Base oder eine Säureadditionssalzes sowie in Form eines Hydrats oder Solvats.

[0075] In den folgenden Beispielen wird die Herstellung bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen beschrieben. Diese Beispiele sollen die Erfindung nicht einschränken, sondern lediglich erläutern. Die Zahlen der in den Beispielen aufgeführten Verbindungen entsprechen den Zahlen in der nachstehenden Tabelle I, welche die chemischen Strukturen und die physikalischen Eigenschaften einiger erfindungsgemäßer Verbindungen illustriert.

[0076] In den Herstellungen und in den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Ether: Diethylether
 Isoether: Diisopropylether
 DMSO: Dimethylsulfoxid
 DMF: N,N-Dimethylformamid
 THF: Tetrahydrofuran
 DCM: Dichlormethan
 AcOEt: Essigsäureethylester
 DIPEA: Diisopropylethylamin
 TFA: Trifluoressigsäure
 BOP: Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat
 PyBOP: Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
 2N Chlorwasserstoff in Ether: 2N Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Diethylether
 m.p.: Schmelzpunkt
 UT: Umgebungstemperatur
 b.p.: Siedetemperatur
 HPLC: Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
 Silica H: Kieselgel 60 H von Merck (Darmstadt)
 Pufferlösung pH = 2: Lösung von 16.66 g KHSO₄ und 32.32 g K₂SO₄ in 1 Liter Wasser.

[0077] Protonen-Kernresonanzspektren (¹H-NMR-Spektren) werden bei 200 MHz in DMSO-d₆ unter Verwendung des DMSO-d₆-Signals als Referenz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in Teilen pro Million (ppm) angegeben. Die beobachteten Signale sind folgendermaßen angegeben: s: Singulett; bs: breites Singulett; d: Doublett; dd: Doublett von Doublets; t: Triplet; td: Doublett von Triplets; q: Quadruplett; m: Berg; mt: Multiplett.

[0078] Die NMR-Spektren bestätigen die Strukturen der Verbindungen.

[0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden gemäß LC/UV/MS-Kopplung (Flüssigkeitschromatographie/UV-Detektion/Massenspektrometrie) analysiert.

[0080] Für die Verbindungen wird verifiziert, daß ihre im ESI+-Modus (positives Elektrospray) erhaltenen Massenspektren mit der berechneten Molmasse vereinbar sind.

[0081] Die Massenspektren der erfindungsgemäßen Verbindungen weisen als Basispeak im allgemeinen das Molekülion MH⁺ auf.

HERSTELLUNGEN

1. Herstellungen von Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa)

Herstellung 1.1

4-[3-(Trifluormethyl) phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

(IV), HCl: R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OH.

1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

[0082] Eine Mischung von 180 g Magnesium in 2670 ml THF wird auf 30°C erhitzt, mit 33 ml einer Lösung von 1670 g 1-Brom-3-(trifluormethyl)benzol in 1330 ml THF und dann langsam so mit dem Rest der Lösung versetzt, daß das THF zum Rückfluß gebracht und danach am Rückfluß gehalten wird, wonach 2 Stunden unter Rückfluß gerührt wird. Danach wird langsam eine Lösung von 1000 g 1-Benzyl-4-piperidinon in 3200 ml THF zugegeben, wonach die Mischung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen auf UT wird die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 30 Minuten in eine Lösung von 1870 g Ammoniumchlorid in 6700 ml Wasser eingetragen und 2 Stunden bei 20-25°C gerührt. Nach Absetzenlassen wird die organische Phase mit 5330 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 5330 ml Ether aufgenommen, unter Einhaltung einer Temperatur von weniger als 25°C langsam mit einer Lösung von 210 g HCl-Gas in 800 ml Propan-2-ol versetzt und 40 Minuten gerührt, wonach die gebildeten Kristalle abge-

saugt werden. Die Kristalle werden in 2000 ml Ether aufgenommen und erneut abgesaugt. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch aus Propan-2-ol und EtOH (70/30; v/v) erhält man 1080 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

[0083] Eine Mischung von 1000 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 83 g 10% Palladium auf Kohle (Feuchtigkeitsgehalt 50%) in 2910 ml EtOH und 2910 ml MeOH wird unter einem Druck von 2 Bar bei 50°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und zweimal mit 660 ml MeOH gewaschen, wonach das Filtrat und die Waschlösungen unter Vakuum aufkonzentriert werden. Der Rückstand wird in 3320 ml Ether aufgenommen und 1 Stunde 30 Minuten bei UT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit 280 ml Ether gewaschen und bei 40°C unter Vakuum getrocknet. Man erhält 726 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.2

4-Methoxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperidin.

(IV): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OCH₃.

A) 4-Hydroxy-4- [3- (trifluormethyl)phenyl]-1-piperidincarbonsäure-tert.-butylester.

[0084] Eine Lösung von 20 g der in Herstellung 1.1 erhaltenen Verbindung in 80 ml DCM wird bei UT mit 17,92 g Triethylamin und dann tropfenweise mit einer Lösung von 16,3 g Di-tert.-butyldicarbonat in 20 ml DCM versetzt und 18 Stunden bei UT gerührt. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung wird mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und 5%iger KHSO₄-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Nach Kristallisation aus einem Gemisch aus Isoether und Hexan erhält man 13 g des erwarteten Produkts.

B) 4-Methoxy-4-[3-(trifluormethyl) phenyl]-1-piperidincarbonsäure-tert.-butylester.

[0085] Eine Lösung von 2 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 15 ml DMF und 20 ml THF wird bei UT portionsweise mit 0,277 g 60%igem Natriumhydrid in Öl versetzt und 40 Minuten gerührt. Nach Zusatz von 1,3 g Methyliodid wird 2 Stunden gerührt. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung unter Vakuum wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 2 g des erwarteten Produkt in Form eines gelben öls.

C) 4-Methoxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperidin.

[0086] Eine Mischung von 2 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 5 ml TFA in 15 ml DCM wird 1 Stunde bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung im Vakuum wird der Rückstand mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,7 g des erwarteten Produkts in Form eines orangefarbenen Öls.

Herstellung 1.3

N,N-Dimethyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidineamin.

(IV): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -N(CH₃)₂.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0087] Unter Eisbadkühlung wird eine Lösung von 20 g der in Herstellung 1.1 erhaltenen Verbindung (freie Base) und 11,3 ml Triethylamin in 200 ml DCM tropfenweise mit 11 ml Benzylbromid versetzt und über Nacht bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in gesättigter K₂CO₃-Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter K₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der ölige Rückstand wird in Pentan aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 17 g des erwarteten Produkts.

B) N-[1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid.

[0088] Unter Eisbadkühlung werden 60 ml konzentrierte H_2SO_4 unter Einhaltung einer Temperatur des Reaktionsmediums von weniger als 30°C tropfenweise mit einer Lösung von 16 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 120 ml Acetonitril versetzt, wonach über Nacht gerührt wird, wobei die Temperatur auf UT kommen gelassen wird. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, wonach durch Zugabe von konzentrierter NaOH-Lösung alkalisch gestellt und der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Der Niederschlag wird in DCM gelöst, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Nach Kristallisation aus Acetonitril erhält man 9,7 g der erwarteten Produkts.

C) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinamin.

[0089] Eine Mischung von 9,6 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 250 ml konzentrierter HCl-Lösung und 250 ml Wasser wird über Nacht auf 150°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung auf die Hälfte unter Vakuum wird die erhaltene saure wäßrige Phase durch Zugabe von konzentrierter NaOH-Lösung alkalisch gestellt und mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 8,1 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

D) 1-Benzyl-N,N-dimethyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinamin.

[0090] Eine Mischung von 8,1 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 3,5 ml 37%iger Lösung von Formaldehyd in Wasser und 10 ml Essigsäure und 250 ml THF wird bei UT portionsweise mit 50 g Natriumtriacetoxyborhydrid vermischt und über Nacht bei UT gerührt. Nach Zugabe von 200 ml MeOH wird die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 70°C erhitzt und unter Vakuum auf konzentriert. Der Rückstand wird in 1N NaOH-Lösung aufgenommen und mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 8,7 g des erwarteten Produkts in Form eines festwerdenden Öls.

E) N,N-Dimethyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinamin.

[0091] Eine Mischung von 8,2 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 5 g Ammoniumformiat und 2 g 10% Palladium auf Kohle in 100 ml MeOH wird 1 Stunde bei UT gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum auf konzentriert. Der Rückstand wird in gesättigter K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 4,8 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.4

4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

(IVa), HCl: $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$.

A) 2-(2,2-Diethoxyethyl)-4,4-diethoxy-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]butannitril.

[0092] Eine Mischung von 30 g 3-(Trifluormethyl)phenylacetonitril und 14,4 g Natriumamid in 400 ml Toluol wird 5 Minuten bei UT gerührt, mit 66 ml Bromacetalddehyddiethylacetal versetzt und dann 3 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung eines Gemisches aus DCM und AcOEt (100/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 26 g des erwarteten Produkts.

B) 4-Oxo-2-(2-oxoethyl)-2-[3-(trifluormethyl)-phenyl]butannitril.

[0093] Eine Mischung von 23,9 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 90 ml Ameisensäure wird 1 Stunde bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird die Reaktionsmischung mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und 10%iger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 16 g des erwarteten Produkts, das sofort im nächsten Schritt verwendet wird.

C) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

[0094] Eine Mischung von 16 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 6,25 ml Benzylamin, 48,6 g Natriumtriacetoxyborhydrid und 5 Tropfen Essigsäure in 150 ml DCM wird über Nacht bei UT gerührt. Nach Zutropfen von 40 ml MeOH wird 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung unter Vakuum wird der Rückstand mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit 10%iger NaHCO₃-Lösung unter Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird in gesättigter Lösung von HCl-Gas in Ether aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 18 g des erwarteten Produkts.

D) 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidin-carbonitril-hydrochlorid.

[0095] Eine Mischung von 2 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 0,2 g 10% Palladium auf Kohle in 30 ml MeOH wird unter Normaldruck 3 Stunden bei UT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite® wird das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,5 g des erwarteten Produkts.

[0096] Diese Verbindung kann auch gemäß nachstehenden drei Schritten hergestellt werden:

A') Bis(2-chlorethyl)carbamidsäure-tert.-butylester.

[0097] Eine Mischung von 106 g N,N-Bis(2-chlorethyl)aminhydrochlorid und 130 g Di-tert.-butyldicarbonat in 1500 ml DCM wird über einen Zeitraum von 1 Stunde 30 Minuten bei UT tropfenweise mit 83 ml Triethylamin versetzt und dann über Nacht bei UT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedampft wird. Man erhält 150 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

B') 4-Cyano-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidin-carbonsäure-tert.-butylester.

[0098] Eine Suspension von 56 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 750 ml DMSO und 250 ml THF wird unter Inertatmosphäre bei UT tropfenweise mit einer Lösung von 120 g 3-(Trifluormethyl)phenylacetonitril in 250 ml DMSO und dann langsam mit einer Lösung von 150 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 250 ml DMSO versetzt und über Nacht auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in ein Eis/H₂O-Gemisch gegossen und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung von DCM gefolgt von einem Gemisch aus DCM und AcOEt (80/20; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert.

[0099] Man erhält 191 g des erwarteten Produkts, das kristallisiert; Fp. = 72-73°C.

C') 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidin-carbonitril-hydrochlorid.

[0100] Eine Mischung von 115 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 500 ml 2N HCl-Lösung in Ether und 150 ml MeOH wird 4 Stunden bei UT gerührt. Das gebildete kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 75 g des erwarteten Produkts, Fp. = 259°C.

Herstellung 1.5

[4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

(IV): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CH₂NH-COOC(CH₃)₃.

A) [1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylamin.

[0101] Eine Mischung von 1,5 g der in Schritt C von Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung, 0,15 g Raney® Nickel und 5 ml Ammoniak in 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,45 g des erwarteten Produkts.

B) [1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

[0102] Eine Mischung von 1,45 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 20 ml AcOEt wird

auf 40°C erhitzt, mit 0,9 g Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und dann 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf UT wird Wasser zugegeben und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,86 g des erwarteten Produkts.

C) [4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

[0103] Eine Mischung von 1,8 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 0,18 g 10% Palladium auf Kohle in 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,3 g des erwarteten Produkts in Form eines Öls.

Herstellung 1.6

4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarboxamid.

(IV): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CONH₂.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarboxamid.

[0104] Eine Mischung von 5 g der in Schritt C von Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung, 30 ml Toluol, 30 ml 30%ige H₂O₂-Lösung, 30 ml 30%ige NaOH-Lösung und 0,5 g Aliquat 336 (Trioctylmethylammoniumchlorid) wird 48 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung eines Gemisches aus DCM und MeOH (100/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 2,5 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidin-carboxamid.

[0105] Eine Mischung von 2,5 g der im vorherigen Schritt erhaltenen Verbindung und 0,25 g 10% Palladium auf Kohle in 30 ml MeOH wird unter Normaldruck 48 Stunden bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,7 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.7

4-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

(IV): R₁ = 2-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OH.

A) 1-Benzyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0106] Eine Mischung von 1,52 g Magnesium in 25 ml THF wird über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 14,25 g 1-Brom-2-(trifluormethyl)benzol in 15 ml THF versetzt und 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird langsam eine Lösung von 10 g 1-Benzyl-4-piperidinon in 30 ml THF zugegeben und 3 Stunden bei UT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit AcOEt extrahiert, wonach die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum von Lösungsmitteln befreit werden. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und AcOEt (70/30; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 4,5 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0107] Eine Mischung von 4,5 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 0,5 g 10% Palladium auf Kohle in 100 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei 35°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert. Man erhält 191 g des erwarteten Produkts, das kristallisiert; Fp. = 72-73°C.

C') 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidin-carbonitril-hydrochlorid.

[0108] Eine Mischung von 115 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 500 ml 2N HCl-Lösung in Ether und 150 ml MeOH wird 4 Stunden bei UT gerührt. Das gebildete kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 75 g des erwarteten Produkts, Fp. = 259°C.

Herstellung 1.5

[4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

(IV): $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{CH}_2\text{NH-COOC(CH}_3)_3$.

A) [1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylamin.

[0109] Eine Mischung von 1,5 g der in Schritt C von Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung, 0,15 g Raney® Nickel und 5 ml Ammoniak in 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf konzentriert. Man erhält 1,45 g des erwarteten Produkts.

B) [1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

[0110] Eine Mischung von 1,45 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 20 ml AcOEt wird auf 40°C erhitzt, mit 0,9 g Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und dann 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf UT wird Wasser zugegeben und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,86 g des erwarteten Produkts.

C) [4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

[0111] Eine Mischung von 1,8 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 0,18 g 10% Palladium auf Kohle in 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,3 g des erwarteten Produkts in Form eines Öls.

Herstellung 1.6

4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarboxamid.

(IV): $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{CONH}_2$.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarboxamid.

[0112] Eine Mischung von 5 g der in Schritt C von Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung, 30 ml Toluol, 30 ml 30%ige H_2O_2 -Lösung, 30 ml 30%ige NaOH-Lösung und 0,5 g Aliquat 336 (Trioctylmethylammoniumchlorid) wird 48 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Auf konzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung eines Gemisches aus DCM und MeOH (100/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 2,5 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[3-(Trifluormethyl) phenyl]-4-piperidin-carboxamid.

[0113] Eine Mischung von 2,5 g der im vorherigen Schritt erhaltenen Verbindung und 0,25 g 10% Palladium auf Kohle in 30 ml MeOH wird unter Normaldruck 48 Stunden bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 1,7 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.7

4-[2-(Trifluormethyl) phenyl]-4-piperidinol.

(IV): $R_1 = 2\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{OH}$.

A) 1-Benzyl-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0114] Eine Mischung von 1,52 g Magnesium in 25 ml THF wird über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 14,25 g 1-Brom-2-(trifluormethyl)benzol in 15 ml THF versetzt und 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird langsam eine Lösung von 10 g 1-Benzyl-4-piperidinon in 30 ml THF zugegeben und 3 Stunden bei UT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit AcOEt extrahiert, wonach die vereinigten organischen Phasen mit Was-

ser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum von Lösungsmitteln befreit werden. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und AcOEt (70/30; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 4,5 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0115] Eine Mischung von 4,5 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 0,5 g 10% Palladium auf Kohle in 100 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei 35°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Nach Kristallisation aus Isoether erhält man 2,7 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.8

4-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

(IVa), HCl: $R_1 = 2\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$.

A) 4-Cyano-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidincarbonsäure-tert.-butylester.

[0116] Eine Suspension von 9 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 125 ml DMSO und 125 ml THF wird bei UT tropfenweise mit einer Lösung von 20 g 2-(Trifluormethyl)phenylacetonitril in 50 ml DMSO und dann langsam mit einer Lösung von 25 g der in Schritt A' von Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung in 70 ml DMSO versetzt und 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in 2 Liter Wasser gegossen und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung von DCM, gefolgt von einer Mischung von DCM und AcOBt (70/30; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 16 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[2-(Trifluormethyl) phenyl]-4-piperidin-carbonitril-hydrochlorid.

[0117] Eine Mischung von 6 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 150 ml 2N Chlorwasserstoff in Ether und 20 ml MeOH wird 2 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag von 10 g 1-Benzyl-4-piperidinon in 30 ml THF hergestellt. Man erhält 7,3 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0118] Eine Mischung von 4,8 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 2 g 10%igem Palladium auf Kohle in 50 ml MeOH wird unter Normaldruck 2 Stunden bei 30°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Nach Kristallisation aus Isoether erhält man 2,4 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.12

A) 4-(4-Chlorphenyl)-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

(IVa), HCl: $R_1 = 4\text{-Cl}$; $R_2 = \text{H}$.

4-(4-Chlorphenyl)-4-cyano-1-piperidincarbonsäure-tert.-butylester.

[0119] Eine Suspension von 4,4 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 300 ml THF wird bei UT schnell mit 7,51 g 4-Chlorphenylacetonitril und dann mit 12 g Bis(2-chlorethyl)carbamidsäure-tert.-butylester versetzt, 28 Stunden auf 40°C erhitzt und dann über Nacht bei UT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung wird das THF unter Vakuum abgezogen, wonach die verbleibende wässrige Phase mit Ether extrahiert und die organische Phase mit Pufferlösung pH = 2 und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 12 g des erwarteten Produkts, was als solches verwendet wird.

B) 4-(4-Chlorphenyl)-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

[0120] Eine Mischung von 18 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 100 ml MeOH und 20 ml konzentrierter HCl-Lösung wird 3 Stunden auf 40-50°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand zweimal in MeOH aufgenommen und jedesmal unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Kristallisation aus Aceton erhält man 5,85 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.13

4-(3-Methylphenyl)-4-piperidinol.

(IV): R₁ = 3-CH₃; R₂ = H; R₃ = -OH.

A) 1-Benzyl-4-(3-methylphenyl)-4-piperidinol.

[0121] Diese Verbindung wird in Analogie zu Schritt A von Herstellung 1.7 aus 1,55 g Magnesium in 25 ml THF, einer Lösung von 11 g 3-Bromtoluol in 15 ml THF und einer Lösung von 10 g 1-Benzyl-4-piperidon in 30 ml THF hergestellt. Das erhaltene Produkt wird unter Verwendung eines Gemisches von DCM und MeOH (97/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 14,5 g des erwarteten Produkts.

B) 4-(3-Methylphenyl)-4-piperidinol.

[0122] Eine Mischung von 14,5 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 2 g 10% Palladium auf Kohle in 500 ml MeOH wird unter Normaldruck 48 Stunden bei 25°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 8,9 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.14

4-(3-Methoxyphenyl)-4-piperidinol.

(IV): R₁ = 3-OCH₃; R₂ = H; R₃ = -OH.

A) 1-Benzyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-piperidinol.

[0123] Diese Verbindung wird in Analogie zu Schritt A von Herstellung 1.7 aus 1,55 g Magnesium in 25 ml THF, einer Lösung von 12 g 3-Bromanisol und 15 ml THF und einer Lösung von 10 g 1-Benzyl-4-piperidon in 30 ml THF hergestellt. Das erhaltene Produkt wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH von (97/3; v/v) bis (95/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 13,7 g des erwarteten Produkts.

B) 4-(3-Methoxyphenyl)-4-piperidinol.

[0124] Eine Mischung von 13,7 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung mit 2 g 10% Palladium auf Kohle in 500 ml EtOH wird unter Normaldruck 48 Stunden bei 25°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 10,8 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.15

N-[4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid-hydrochlorid.

(IV), HCl: R₁ = 3-CF₃; R₂ = 4-Cl; R₃ = -NHCOCH₃.

A) 1-Benzyl-4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol.

[0125] Eine Mischung von 15 g 4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol, 8,3 g K₂CO₃ und 7,18 ml Benzylbromid in 80 ml DMF wird 2 Tage bei UT gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit AcOEt extrahiert, wonach unlösliche Substanz abfiltriert und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (95/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 14,6 g des erwarteten Produkts.

B) N-[1-Benzyl-4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid.

[0126] Unter Eiskühlung werden 30 ml konzentrierte H_2SO_4 bei einer Temperatur unter 15°C tropfenweise mit einer Lösung von 7,98 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 60 ml Acetonitril versetzt und 2 Stunden bei 15°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen, durch Zugabe von NaOH-Plätzchen alkalisch gestellt und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird, was einen unreinen Feststoff (7,86 g) ergibt. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH von (97/3; v/v) bis (95/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Nach Kristallisation aus einer Mischung von DCM und Isoether erhält man 4,26 g des erwarteten Produkts; Fp. = 198-199°C.

C) N-[4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid-hydrochlorid.

[0127] Eine Mischung von 3,1 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 1,05 g K_2CO_3 in 25 ml DCM wird 15 Minuten bei UT gerührt, dann auf einem Eisbad abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 ml Chlorameisensäure-1-chlorethylester in 5 ml DCM versetzt und 2 Stunden bei 4°C gerührt. Nach Abfiltrieren von unlöslicher Substanz wird das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert, wonach der Rückstand in MeOH aufgenommen und das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen wird. Der Rückstand wird in 80 ml MeOH aufgenommen und 15 Minuten am Rückfluß erhitzt, wonach das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen wird. Man erhält 2,7 g des erwarteten Produkts.

D) 4-(Acetylamino)-4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidincarbonsäure-tert.-butylester.

[0128] Eine Mischung von 2,7 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 1,9 ml DIPEA und 1,64 g Di-tert.-butyldicarbonat in 20 ml DCM wird 2 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (98/2; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,4 g des erwarteten Produkts.

E) N-[4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid-hydrochlorid.

[0129] Eine Suspension von 1,4 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 20 ml Dioxan wird mit 4 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether versetzt und 2 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum erhält man das erwartete Produkt, das als solches verwendet wird.

Herstellung 1.16

4-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

(IV), HCl: $R_1 = 3-OCF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = -OH$.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

[0130] Diese Verbindung wird in Analogie zu Schritt A von Herstellung 1.7 aus 2 g Magnesium in 25 ml THF, einer Lösung von 20 g 1-Brom-3-(trifluormethoxy)benzol in 15 ml THF und einer Lösung von 13 g 1-Benzyl-4-piperidon in 30 ml THF hergestellt. Das Hydrochlorid des erhaltenen Produkts wird in einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether erhalten. Man erhält 24,4 g des erwarteten Produkts.

B) 4-[3-(Trifluormethoxy)phenyl]-4-piperidinol-hydrochlorid.

[0131] Eine Mischung von 24 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 16 g Ammoniumformiat und 2 g 10% Palladium auf Kohle in 500 ml MeOH wird 4 Stunden bei UT gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird in gesättigter K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird in 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 6,2 g des erwarteten Produkts, Fp. = 145-146°C.

Herstellung 1.17

[[4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]piperidin-4-yl]methyl]carbamidsäure-tert.-butyl-methylester.

(IV): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CH₂N(CH₃)₂-COOC(CH₃)₃

A) N,N-Bis(2-chlorethyl)benzylamin.

[0132] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung von 150 g N,N-Bis(2-chlorethyl)aminhydrochlorid und 100 ml Benzylbromid in 1000 ml DMF tropfenweise mit 120 ml Triethylamin versetzt und über Nacht bei UT gerührt.

[0133] Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ether extrahiert, wonach die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit werden. Man erhält 113 g des erwarteten Produkts.

B) 1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

[0134] Eine Suspension von 23,24 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 100 ml DMSO und 100 ml THF wird unter Inertatmosphäre bei UT tropfenweise mit einer Lösung von 50 g 3-(Trifluormethyl)phenylacetonitril in 150 ml DMSO versetzt und 15 Minuten gerührt. Dann wird über einen Zeitraum von 1 Stunde eine Lösung von 62,43 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 150 ml DMSO zugegeben und über Nacht bei UT gerührt. Nach Zugabe einer Eis/Wasser-Mischung wird mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird in 1000 ml heißem EtOH aufgenommen und 48 Stunden bei UT gerührt, wonach das gebildete kristallisierte Produkt abgesaugt wird. Man erhält 50 g des erwarteten Produkts.

C) [1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylamin.

[0135] 30 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung werden in 10%iger NaOH-Lösung gelöst und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Das Produkt in Form der freien Base wird in 500 ml MeOH und 30 ml 20%iger Ammoniaklösung aufgenommen und mit 3 g Raney®-Nickel versetzt, wonach unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert wird. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum auf konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 27 g des erwarteten Produkts.

D) [[1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methyl]formamid.

[0136] Eine Mischung von 27 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 300 ml Ameisen-säureethylester wird über Nacht bei UT gerührt, dann 6 Stunden auf 60°C erhitzt und 48 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in 10%iger HCl-Lösung aufgenommen, wonach die saure wäßrige Phase mit Ether gewaschen, mit Eis versetzt und durch Zugabe von 10%iger NaOH-Lösung alkalisch gestellt wird, wonach mit Ether extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung von DCM, gefolgt von einer Mischung von DCM und MeOH (100/4; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 20 g des erwarteten Produkts.

E) [[1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methyl]methylamin.

[0137] Eine Suspension von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml Ether wird bei UT mit 20 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung versetzt und 16 Stunden bei UT gerührt. Danach werden nacheinander 3 ml Wasser, 3 ml 30%ige NaOH und 1 ml Wasser zugegeben, wonach die Mischung gerührt wird. Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze über Celite wird das Filtrat absetzen gelassen, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 18 g des erwarteten Produkts.

F) [[1-Benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

[0138] Eine Mischung von 18 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 9,6 g Di-tert.-butyldicarbonat in 300 ml DCM wird 1 Stunde bei UT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird die Reaktionsmi-

schung mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (100/2; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 21 g des erwarteten Produkts.

G) [4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]piperidin-4-yl]methyl]carbamat-tert.-butyl-methylester.

[0139] Eine Mischung von 21 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 2 g 10% Palladium auf Kohle in 300 ml MeOH wird unter Normaldruck 12 Stunden bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum auf konzentriert. Man erhält 16 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 1.18

4-(3-Chlorphenyl)-4-piperidincarbonitril-chlorhydrat.

(IVa), HCl: $R_1 = 3\text{-Cl}$; $R_2 = \text{H}$.

A) 4-(3-Chlorphenyl)-4-cyanopiperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester.

[0140] Eine Suspension von 15,8 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 400 ml DMSO wird unter Inertatmosphäre bei UT tropfenweise mit einer Lösung von 30 g 3-Chlorphenylacetonitril in 200 ml THF und dann mit einer Lösung von 45,5 g Bis (2-chlorethyl)carbamidsäure-tert.-butylester in 200 ml DMSO versetzt und über Nacht auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in eine Eis/Wasser-Mischung gegossen und mit Ether extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung von DCM als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 33 g der erwarteten Verbindung.

B) 4-(3-Chlorphenyl)-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

[0141] Eine Mischung von 6,7 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 100 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether und 20 ml MeOH wird 3 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 4,65 g des erwarteten Produkts, $\text{Fp.} = 198^\circ\text{C}$.

Herstellung 1.19

4-(3-Methoxyphenyl)-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

(IVa), HCl: $R_1 = 3\text{-OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$.

A) 4-(3-Methoxyphenyl)-4-cyanopiperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester.

[0142] Diese Verbindung wird in Analogie zu Schritt A von Herstellung 1.8 aus 16,3 g 60%igem Natriumhydrid in Öl in 400 ml DMSO, 30 g 3-Methoxyphenylacetonitril in 150 ml THF und 47 g Bis (2-chlorethyl)carbamidsäure-tert.-butylester in 100 ml DMSO hergestellt. Man erhält 54 g des erwarteten Produkts.

B) 4-(3-Methoxyphenyl)-4-piperidincarbonitril-hydrochlorid.

[0143] Eine Mischung von 48 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 300 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether und 50 ml MeOH wird 2 Stunden bei UT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, und man erhält 30,5 g des erwarteten Produkts, $\text{Fp.} = 172^\circ\text{C}$.

Herstellung 1.20

4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]piperidin.

(IV) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{CO-N}$  .

A) 4-(Chlorformyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperidin-hydrochlorid.

[0144] Eine Mischung von 1 g der in Schritt A von Herstellung 1.9 erhaltenen Verbindung und 10 ml Thionylchlorid in 10 ml DCM wird 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum erhält man 1,05 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

B) 4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-1-benzyl-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperidin.

[0145] Eine Mischung von 1,05 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 0,283 g Azetidin und 1,15 ml Triethylamin in 10 ml DCM wird über Nacht bei UT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter K_2CO_3 -Lösung wird die Reaktionsmischung mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (97/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel gereinigt. Man erhält 0,43 g des erwarteten Produkts.

C) 4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl)piperidin.

[0146] Eine Mischung von 0,43 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 1 g 10% Palladium auf Kohle und 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei 25°C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Man erhält 0,33 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

2. Herstellung von Verbindungen der Formel (II) Herstellung 2.1

2-Chlor-1-[4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = H$; Hal = Cl

[0147] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung von 2,5 g 4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]piperidin und 4 ml Triethylamin in 30 ml DCM tropfenweise mit 0,85 ml 2-Chloracetyl-chlorid versetzt und 3 Stunden gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in 1N wäßriger HCl-Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 3,1 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.2

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = -OH$; Hal = Cl.

[0148] Eine Mischung von 5 g der in Herstellung 1.1 erhaltenen Verbindung und 10 ml DIPEA in 40 ml DCM wird bei UT tropfenweise mit 1,63 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (97/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 5,5 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.3

1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-on.

(IIb): $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = -OH$.

[0149] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung von 5 g der in Herstellung 1.1 erhaltenen Verbindung und 8 ml Triethylamin in 50 ml DCM tropfenweise mit 2,07 ml 3-Brompropionylchlorid versetzt und 2 Stunden gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, wonach die organische Phase Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH von (98.5/1.5 v/v) bis (97/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 4,6 g der erwarteten Verbindung, die als solche verwendet wird.

Herstellung 2.4

2-Chlor-1-[4-methoxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OCH₃; Hal = Cl.

[0150] Eine Mischung von 1 g der in Herstellung 1.2 erhaltenen Verbindung und 1,4 ml Triethylamin in 20 ml DCM wird bei UT tropfenweise mit 0,3 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 3 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand in 1N wäßriger HCl-Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,2 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.5

2-Chlor-1-[4-(dimethylamino)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -N(CH₃)₂; Hal = Cl.

[0151] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung von 1 g der in Herstellung 1.3 erhaltenen Verbindung und 1 ml Triethylamin in 20 ml DCM tropfenweise mit 0,35 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Aufkonzentrieren im Vakuum wird der Rückstand mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedampft wird. Man erhält 1,4 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.6

1-(2-Chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril.

(IIc): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; Hal = Cl.

[0152] Eine Mischung von 4,8 g der in Herstellung 1.4 erhaltenen Verbindung in Form der freien Base und 2,7 ml Triethylamin in 50 ml DCM wird bei UT tropfenweise mit 1,5 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 1 Stunde bei UT gerührt. Nach Zugabe von 10%iger HCl-Lösung wird die Reaktionsmischung absetzen gelassen, wonach die organische Phase mit 10%iger NaOH-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Nach Kristallisation aus Ether erhält man 3,42 g des erwarteten Produkts; Fp. = 120°C.

Herstellung 2.7

[1-(2-Chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methylcarbamidsäure-tert.-butylester.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CH₂NHCOOC(CH₃)₃; Hal = Cl.

[0153] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung 4,95 g der in Herstellung 1.5 erhaltenen Verbindung und 6,8 ml Triethylamin in 50 ml DCM tropfenweise mit 1,65 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in gesättigter K₂CO₃-Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter K₂CO₃-Lösung, Pufferlösung pH = 2 und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedampft wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und AcOEt (80/20; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,8 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.8

1-(2-Chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarboxamid.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CONH₂; Hal = Cl.

[0154] Eine Mischung von 0,7 g der in Herstellung 1.6 erhaltenen Verbindung und 0,37 ml Triethylamin in 10 ml DCM und 10 ml Dioxan wird bei UT tropfenweise mit 0,21 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 2 Stunden bei UT gerührt. and is left with stirring at AT for 2 hours. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet wird. Man erhält 0,82 g des erwarteten Produkts, Fp. = 195-198°C.

Herstellung 2.9

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 2-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0155] Unter Eisbadkühlung wird eine Mischung von 1,8 g der in Herstellung 1.7 erhaltenen Verbindung und 1 ml Triethylamin in 20 ml DCM tropfenweise mit 0,65 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 1 Stunde gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung wird das DCM unter Vakuum abgezogen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,8 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.10

1-(2-Chloracetyl)-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril.

(IIc): R₁ = 2-CF₃; R₂ = H; Hal = Cl.

[0156] Eine Mischung von 2,1 g der in Herstellung 1.8 erhaltenen Verbindung und 2 ml Triethylamin in 20 ml DCM wird bei UT mit 0,6 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 30 Minuten gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in 10%iger HCl-Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser, gesättigter K₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 2,3 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 2.11

Essigsäure-[1-(2-chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-4-piperidinyl]methylester.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = H; R₃ = -CH₂OCOCH₃; Hal = Cl.

[0157] Eine Mischung von 1 g der in Herstellung 1.10 erhaltenen Verbindung und 0,46 ml Triethylamin in 20 ml DCM wird auf 0°C abgekühlt, mit 0,27 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 0,9 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 2.12

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 4-CF₃; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0158] Unter Eiskühlung wird eine Mischung von 1,2 g der in Herstellung 1.11 erhaltenen Verbindung und 1,2 ml Triethylamin in 20 ml DCM tropfenweise mit 0,38 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und 1 Stunde gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung wird mit DCM extrahiert, wonach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 1,36 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

Herstellung 2.13

2-Chlor-1-[4-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 4-Cl; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0159] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.12 aus 4-(4-Chlorphenyl)-4-piperidinol (im Handel erhältlich) und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.14

1-(2-Chloracetyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-piperidincarbonitril.

(IIc): R₁ = 4-Cl; R₂ = H; Hal = Cl.

[0160] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.12 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.15

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-(3-methylphenyl)-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-CH₃; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0161] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.13 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.16

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-OCH₃; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0162] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.14 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.17

2-Chlor-1-[4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = 4-Cl; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0163] Diese Verbindung wird in Analogie zu Herstellung 2.1 aus 4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinol und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.18

N-[1-(2-Chloracetyl)-4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]acetamid.

(IIa): R₁ = 3-CF₃; R₂ = 4-Cl; R₃ = -NHCOCH₃; Hal = Cl.

[0164] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.2 aus der in Herstellung 1.15 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.19

2-Chlor-1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-1-piperidinyl]-1-ethanon.

(IIa): R₁ = 3-OCF₃; R₂ = H; R₃ = -OH; Hal = Cl.

[0165] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.16 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.20

[[1-(2-Chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methyl]methylcarbamat-tert.-butylester.

(IIa): $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$; Hal = Cl.

[0166] Eine Lösung von 14 g der in Herstellung 1.17 erhaltenen Verbindung und 5.5 ml Triethylamin in 300 ml DCM wird auf -40°C abgekühlt, langsam mit 3.1 ml 2-Chloracetylchlorid versetzt und gerührt, wobei die Temperatur wieder auf UT kommen gelassen wird. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Puffer pH = 2 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Man erhält 15.33 g des erwarteten Produkts.

Herstellung 2.21

1-(2-Chloracetyl)-4-(3-chlorophenyl)-4-piperidincarbonitril.

(IIc): $R_1 = 3\text{-Cl}$; $R_2 = \text{H}$; Hal = Cl.

[0167] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.18 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.22

1-(2-Chloracetyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4-piperidincarbonitril.

(IIc): $R_1 = 3\text{-OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; Hal = Cl.

[0168] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.19 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 2.23

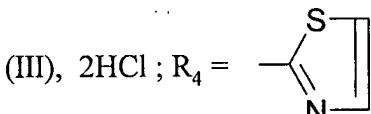
4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-1-(2-chloracetyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperidin.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{CO-N}(\text{---})$; Hal = Cl

[0169] Diese Verbindung wird in Analogie zur Herstellung 2.1 aus der in Herstellung 1.20 erhaltenen Verbindung und 2-Chloracetylchlorid hergestellt.

Herstellung 3.1

1-(1,3-Thiazol-2-yl)piperazin-dihydrochlorid.



A) 4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-piperazincarbonsäure-tert.-butylester.

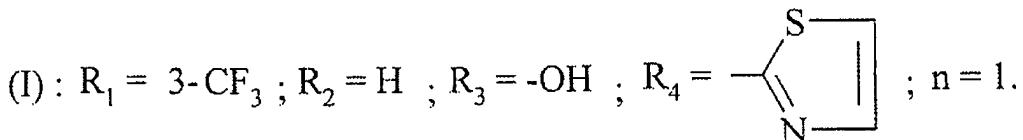
[0170] Eine Mischung von 5 g 1-Piperazincarbonsäure-tert.-butylester, 4.4 g 2-Brom-1,3-thiazol und 7.4 g K_2CO_3 in 50 ml EtOH wird 4 Tage am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung wird das EtOH im Vakuum abgezogen und die erhaltene wäßrige Phase mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (98/2; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Nach Fällung aus einer Mischung aus DCM und Hexan in der Kälte und Absaugen erhält man 5 g des erwarteten Produkts; Fp. = 114-116°C.

B) 1-(1,3-Thiazol-2-yl)piperazin-dihydrochlorid.

[0171] Eine Mischung von 2,8 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung und 50 ml einer 2N Lösung von HCl in Ether wird 7 Stunden bei UT gerührt, wobei vorher ein Minimum von DCM, gefolgt von MeOH bis zur Auflösung der Reaktionsmischung zugegeben wurde. Durch Aufkonzentrieren unter Vakuum erhält man 2,35 g des erwarteten Produkts, das als solches verwendet wird.

BEISPIEL 1: Verbindung Nr. 1

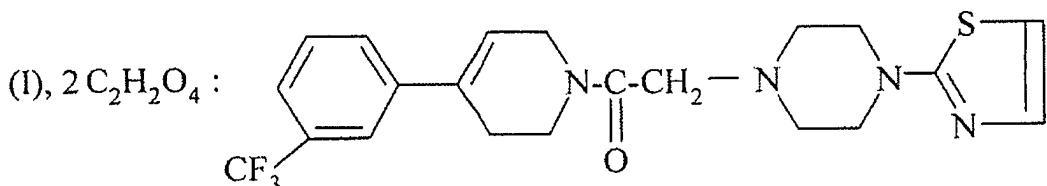
1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon.



[0172] Eine Mischung von 0,5 g der in Herstellung 2.2 erhaltenen Verbindung, 0,376 g der in Herstellung 3.1 erhaltenen Verbindung, 0,297 g Kaliumiodid und 1,15 g K_2CO_3 in 30 ml Acetonitril wird 2 Stunden bei UT gerührt. Nach Zugabe von 5%iger K_2CO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung wird mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Nacht Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wurde. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (95/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Nach Kristallisation aus einer Mischung von DCM und Isoether erhält man 0,5 g des erwarteten Produkts; Fp. = 157-158°C.

BEISPIEL 2: Verbindung Nr. 2

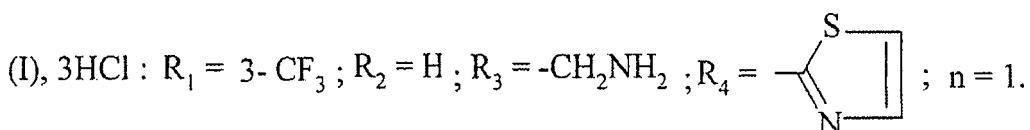
2-[4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-[4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,6-dihydro-1-(2H)-pyridinyl]-1-ethanon-di-oxalat.



[0173] Eine Mischung von 0,35 g der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung Nr. 1, 3 ml 35%iger HCl-Lösung und 6 ml Essigsäure wird 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von 5%iger K_2CO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung wird mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (97/3; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. 0,21 g des erhaltenen Produkts werden in Ether aufgenommen, mit 0,086 g Oxalsäure versetzt und trituriert, wonach der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 0,254 g des erwarteten Produkts, Fp. = 132-133°C.

BEISPIEL 3: Verbindung Nr. 3

1-[4-(Aminomethyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon-trihydrochlorid.



A) 1-[2-[4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]acetyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidincarbonitril.

[0174] Eine Mischung von 0,7 g der in Herstellung 2.6 erhaltenen Verbindung, 0,44 g der in Herstellung 3.1 erhaltenen Verbindung, 0,58 g K_2CO_3 und 0,35 g KI in 20 ml Acetonitril wird über Nacht bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wo-

nach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung von DCM, gefolgt von einer Mischung von DCM und MeOH (100/2; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,57 g des erwarteten Produkts.

B) 1-[4-(Aminomethyl)-4-[3-(trifluormethyl) phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon-trihydrochlorid.

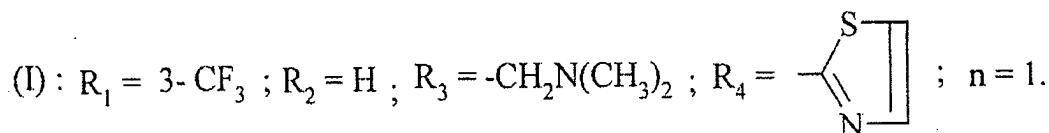
[0175] Eine Mischung von 0,57 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung, 0,05 g Raney®-Nickel, 5 ml 20%iger Ammoniaklösung und 20 ml MeOH wird unter Normaldruck über Nacht bei UT hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (100/2; v/v), gefolgt von einer Mischung aus DCM, MeOH und H_2O (100/5/0,5; v/v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Der Rückstand wird in einer 2N Lösung von HCl in Ether aufgenommen und unter Vakuum aufkonzentriert, wonach der Rückstand in Aceton aufgenommen und der gebildete Niederschlag abgesaugt wird. Man erhält 0,05 g des erwarteten Produkts, $\text{Fp.} > 232^\circ\text{C}$.

Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 468,4$.

$^1\text{H-NMR}$: 250 MHz: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,8 bis 2,4: mt: 4H; 2,9 bis 4,2: m 14H; 4,4: dd: 2H; 4,6 bis 5,7: austauschbare m: austauschbare H; 7,0: d: 1H; 7,3: d: 1H; 7,6 bis 7,9: m: 4H; 8,0: bs: 3 austauschbare H.

BEISPIEL 4: Verbindung Nr. 9

1-[4-[(Dimethylamino)methyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon.

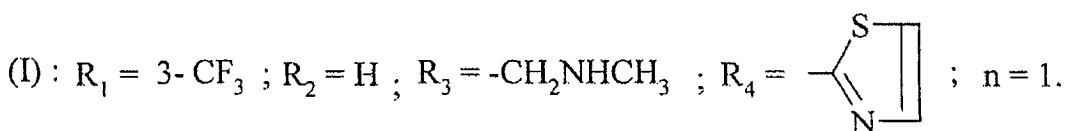


[0176] Eine Lösung von 0,65 g der Verbindung Nr. 3 in 10 ml THF wird mit 0,5 ml Essigsäure und dann bei UT über einen Zeitraum von 5 Stunden portionsweise mit 1 ml 37%iger wäßriger Formaldehydlösung und 2,38 g Natriumtriacetoxaborhydrid versetzt und über Nacht bei UT gerührt. Nach Zugabe von 50 ml MeOH wird 1 Stunde 30 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in 5%iger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (92/8; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,16 g des erwarteten Produkts in Form eines dicken Öls.

$^1\text{H-NMR}$: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,7: mt: 2H; 1,9: s: 6H; 2,1: mt: 2H; 2,4: s: 2H; 2,5: m: 4H; 2,9: mt: 1H; 3,0 bis 3,5: m: 7H; 3,8: mt: 2H; 6,8: d: 1H; 7,1: d: 1H; 7,5 bis 7,8: m: 4H.

BEISPIEL 5: Verbindung Nr. 10

1-[4-[(Methylamino)methyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon.



A) [[1-[2-[4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]acetyl]-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-4-piperidinyl]methyl]carbamidsäure-tert.-butyl-methylester.

[0177] Eine Mischung von 0,5 g der in Herstellung 2.20 erhaltenen Verbindung, 0,23 g der in Herstellung 3.1 erhaltenen Verbindung, 0,184 g Kaliumiodid und 0,3 g K_2CO_3 in 20 ml Acetonitril wird über Nacht bei UT ge- rührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit AcOEt extrahiert, wonach die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung aus DCM und MeOH von (100/1 v/v) bis (100/5; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 0,6 g des erwarteten Produkts.

¹H-NMR: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,1-1,4: 2s: 9H; 1,6-2,5: m 7H; 2,6-4,15: m: 14H; 4,2-4,6: dd: 2H; 7,0: d: 1H; 7,3: d: 1H; 7,5-7,9: m: 4H.

B) 1-[4-[(Methylamino)methyl]-4-[3-trifluormethyl]-phenyl]-1-piperidinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]-1-ethanon.

[0178] Eine Lösung von 0,6 g der im vorhergehenden Schritt erhaltenen Verbindung in 20 ml MeOH wird mit 20 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether versetzt und 3 Stunden bei UT gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter Vakuum wird der Rückstand in 10%iger NaOH-Lösung aufgenommen und mit DCM extrahiert, wodurch die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit wird. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von DCM und MeOH (100/1; v/v) als Elutionsmittel an Kieselgel H chromatographiert. Man erhält 0,4 g des erwarteten Produkts.

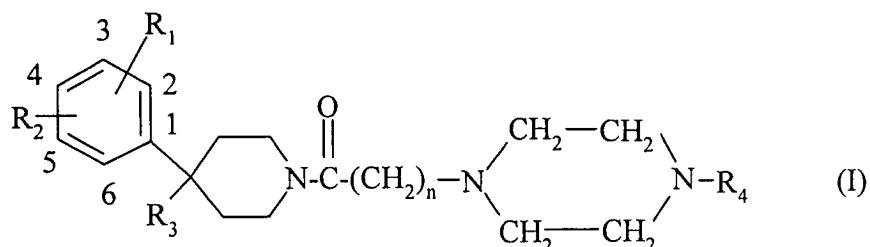
¹H-NMR: DMSO-d₆ + TFA: δ (ppm): 1,8-2,5: m: 4H; 3,0-4,1: m: 17H; 4,2-4,6: dd: 2H; 6,9: d: 1H; 7,1: d: 1H; 7,6-7,8: m: 4H.

[0179] Die nachstehende Tabelle illustriert die chemischen Strukturen und die physikalischen Eigenschaften einiger Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen.

[0180] In dieser Tabelle

- bedeutet der Wert R₃ = Doppelbindung, daß R₃ gemeinsam mit dem dem Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom eine Doppelbindung bildet, wie in Beispiel 2 illustriert;
- stehen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, n-Pe und i-Pe für die Gruppen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl bzw. Isopentyl.

TABELLE I



Verbin-dungen Nr.	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fp. °C; Salz Kristallisations- lösungsmittel; MH ⁺
1	1	3-CF ₃	H	-OH		157-158 DCM/Isoether -
2	1	3-CF ₃	H	Doppelbindung		132-133; Dioxalat Ether -
3	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NH ₂		3HCl; > 232 Aceton 468,4
4 (a)	1	3-CF ₃	4-Cl	-OH		186-187 DCM/MeOH 489,2
5 (b)	1	3-OCH ₃	H	-OH		154-155 DCM/Isoether -
6 (c)	1	3-CH ₃	H	-OH		147-149 DCM/Isoether -
7 (d)	1	3-CF ₃	H	-OMe		169-185; HCl Ether -

8 (e)	1	3-OCF ₃	H	-OH		114-116 Heptan/Isoether -
9	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NMe ₂		- - -
10	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NHMe		- - -

¹H-NMR-Spektrum von Verbindung Nr. 7: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,6 bis 2,2: 2mt: 4H; 2,9: s: 3H; 2,9 bis 4,7: m: 14H; 7,0: d: 1H; 7,3: d: 1H; 7,5 bis 7,9: m: 4H.

- (a) Herstellung der Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 aus der in Herstellung 2.17 erhaltenen Verbindung und der entsprechenden Verbindung der Formel (III).
- (b) Herstellung der Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 aus der in Herstellung 2.16 erhaltenen Verbindung und der entsprechenden Verbindung der Formel (III).
- (c) Herstellung der Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 aus der in Herstellung 2.15 erhaltenen Verbindung und der entsprechenden Verbindung der Formel (III).
- (d) Herstellung der Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 aus der in Herstellung 2.4 erhaltenen Verbindung und der entsprechenden Verbindung der Formel (III).
- (e) Herstellung der Verbindung in Analogie zu Beispiel 1 aus der in Herstellung 2.19 erhaltenen Verbindung und der entsprechenden Verbindung der Formel (III).

[0181] Die erfindungsgemäßen Verbindungen waren Gegenstand biochemischer Studien.

Zellkultur:

[0182] Der SH-SY-5Y-Stamm (humanes Neuroblastom) wird auf herkömmliche Art und Weise in DMEM-Kulturmedium (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Gibco BRL, France) mit FCS (5%) (fötales Kälberserum) (Boehringer Mannheim, Deutschland), Natriumpyruvat (1 mM), Anti-PPLO (5 ml) (Antimycoplasmamittel: Tylocine® hergestellt in normaler Kochsalzlösung, 6000 µg/ml), Gentamycin (0,1 mg/ml) und Glutamin (4 mM) in collagen-beschichteten Kulturkolben (Becton Dickinson, Frankreich) kultiviert.

[0183] Der Mutterstamm SK-N-BE (humanes Neuroblastom) und der den humanen p75^{NTR}-Rezeptor exprimierende Klon Bep 75 (SK-N-BE Bep 75) werden auf herkömmliche Art und Weise in DMEM-Kulturmedium mit FCS (5%), Natriumpyruvat (1 mM), Anti-PPLO (5 ml), Gentamycin (0,1 mg/ml) und Glutamin (4 mM) kultiviert.

Studie der Bindung von ¹²⁵I-NGF an den p75^{NTR}-Rezeptor

[0184] Die Bindungsstudie mit ¹²⁵I-NGF (mit Iod-125 radioaktiv markierter Nervenwachstumsfaktor) wird an einer Zellsuspension der beiden Stämme SH-SY-5Y und SK-N-BE Bep 75 nach der Methode von Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663) durchgeführt. Die nichtspezifische Bindung wird durch Messung der Gesamtbindung nach einer Stunde Vorinkubation mit den Zellen bei 37°C in Gegenwart von nichtradioaktiv markiertem NGF (1 µM) bestimmt. Die spezifische Bindung wird aus der Differenz zwischen der Messung der Gesamtbindung und der Messung der nichtspezifischen Bindung bestimmt. Die Konkurrenz-experimente werden mit einer ¹²⁵I-NGF-Konzentration von 0,3 nM durchgeführt. Die Konzentrationen der erfindungsgemäßen Verbindungen, die die Bindung von ¹²⁵I-NGF an den p75^{NTR}-Rezeptor um 50 % inhibieren (IC₅₀-Werte), sind gering und variieren von 10⁻⁶ bis 10⁻¹¹ M.

Messung der Apoptose:

[0185] Die Zellen (Humaneuroblastomstämme SH-SY-5Y und SK-N-BE Bep 75) werden in Petrischalen mit einem Durchmesser von 35 mm (Biocoat collagen I) (10^5 Zellen/Vertiefung) in DMEM-Kulturmedium mit 5% FCS 24 h etabliert. Nach Entfernung des Kulturmediums werden die Zellen mit PBS (Dulbecco's phosphatgepufferter Kochsalzlösung) gewaschen, wonach entweder frisches Medium mit 5% FCS oder Medium mit NGF in einer Konzentration von 10 ng/ml in Gegenwart oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen zugegeben wird. 48 Stunden nach den Behandlungen im Fall des Stamms SH-SY-5Y und 24 Stunden später im Fall des Stamms SK-N-BE Bep 75 werden die Apoptoseniveaus durch quantitative Bestimmung der mit DNA-Fragmenten assoziierten cytoplasmatischen Histone gemessen (Zelltoddetektions-ELISA, Boehringer Mannheim, Deutschland). Die Apoptoseniveaus werden als Menge von Oligonucleosomen/105 Zellen \pm SD ausgedrückt. Jeder Wert entspricht dem Mittelwert von neun Meßpunkten aus drei unabhängigen Experimenten. Die Verbindungen der Formel (I) inhibieren die durch NGF induzierte Apoptose mit IC₅₀-Werten von 10^{-6} bis 10^{-11} M.

[0186] Somit führt die Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen an den p75^{NTR}-Rezeptor zum einen auf biochemischer Ebene zur Inhibierung der durch Neurotrophine induzierten Rezeptordimerisierung und zum anderen auf Zellebene zur Inhibierung der durch den p75^{NTR}-Rezeptor vermittelten proapoptotischen Wirkung.

[0187] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimitteln zur Verhinderung oder Behandlung einer Pathologie, an der der p75^{NTR}-Rezeptor beteiligt ist, verwendet werden.

[0188] Gegenstand der Erfindung sind somit gemäß einer anderen Ausgestaltung Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein Additionssalz davon mit einer pharmazeutisch unbedenklichen Säure oder auch ein Solvat oder ein Hydrat der Verbindung der Formel (I) enthalten.

[0189] Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen beim Menschen oder beim Tier bei der Behandlung oder Prävention von verschiedenen p75^{NTR}-abhängigen Leiden verwendet werden, wie zentralen oder peripheren neurodegenerativen Erkrankungen wie seniler Demenz, Epilepsie, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Down-Syndrom, Prionerkrankungen, Amnesie, Schizophrenie; amyotropher Lateralsklerose, multipler Sklerose; Herz-Kreislauf-Leiden wie postischämischen Herzschäden, Cardiomyopathien, Myocardinfarkt, Herz- insuffizienz, Herzschämie, Hirninfarkt; peripheren Neuropathien (diabetischen, traumatischen oder iatrogenen Ursprungs); Schäden des Sehnervs und der Retina; Rückenmarks- und Schädeltrauma; Arteriosklerose; Stenosen; Vernarbung; Alopecia.

[0190] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung von Krebserkrankungen wie Lungen-, Schilddrüsen-, Pankreas-, Prostata-, Dünndarm-, kolon- und Brustkrebs und bei der Behandlung von Tumoren, Metastasen und Leukämien verwendet werden.

[0191] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung von chronischen neuropathischen und entzündlichen Schmerzen und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, verwendet werden.

[0192] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung von Knochenbrüchen und bei der Behandlung oder Prävention von Knochenerkrankungen, wie Osteoporose, verwendet werden.

[0193] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind gemäß einer anderen Ausgestaltung pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten eine wirksame Dosis mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz, ein Solvat oder ein Hydrat dieser Verbindung sowie mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff.

[0194] Die Trägerstoffe werden gemäß der galenischen Form und dem gewünschten Verabreichungsmodus unter den üblichen Trägerstoffen, die dem Fachmann bekannt sind, ausgewählt.

[0195] In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, lokalen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen oder rektalen Verabreichung kann der Wirkstoff der obigen Formel (I) oder eventuell ein Salz, Solvat oder Hydrat davon in Dosierungseinheitsform in Abmischung mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägerstoffen zur Pro-

phylaxe oder Behandlung der obigen Leiden oder Erkrankungen an Tiere und Menschen verabreicht werden.

[0196] Geeignete Dosierungseinheitsformen sind u.a. Formen für die orale Verabreichung, wie Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Pulver, Granulate und Lösungen oder Suspensionen für die orale Verabreichung, Formen zur sublingualen, buccalen, intratrachealen, intraokulären oder intranasalen Verabreichung und für die Verabreichung durch Inhalation, Formen für die topische, transdermale, subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung, Formen für die rektale Verabreichung und Implantate. Für die topische Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Cremes, Gelen, Salben oder Lotionen verwendet werden.

[0197] Beispielsweise kann eine Dosierungseinheitsform zur Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung in Tablettenform die folgenden Bestandteile enthalten:

Erfindungsgemäße Verbindung: 50,0 mg

Mannit: 223,75 mg

Croscarmellose-Natrium: 6,0 mg

Maisstärke: 15,0 mg

Hydroxypropylmethylzellulose: 2,25 mg

Magnesiumstearat: 3,0 mg

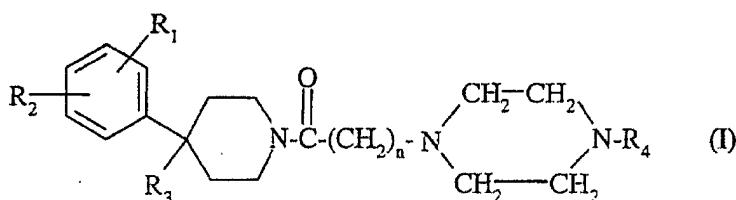
[0198] Für die orale Route kann die pro Tag verabreichte Wirkstoffdosis bis zu 0,01 bis 100 mg/kg in einer oder mehreren Teildosen, vorzugsweise 0,02 bis 50 mg/kg betragen.

[0199] In besonderen Fällen sind möglicherweise höhere oder geringere Dosierungen angebracht; derartige Dosierungen liegen nicht außerhalb des Schutzbereichs der Erfindung. Gemäß üblicher Praxis wird die für jeden Patienten angemessene Dosierung je nach dem Verabreichungsweg, dem Gewicht und der Reaktion des Patienten vom Arzt bestimmt.

[0200] Die vorliegende Erfindung betrifft gemäß einer anderen Ausgestaltung auch ein Verfahren zur Behandlung der oben angegebenen Pathologien, bei dem man einem Patienten eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Hydrats oder Solvats davon verabreicht.

Patentansprüche

1. Verbindung, entsprechend der Formel (I)



in der

– n gleich 1 oder 2 ist;

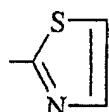
– R₁ ein Halogenatom; einen Rest Trifluormethyl; ein (C₁-C₄)-Alkyl; ein (C₁-C₄)-Alkoxy; einen Rest Trifluormethoxy darstellt;

– R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom darstellt;

– R₃ ein Wasserstoffatom; eine Gruppe -OR₅; eine Gruppe -CH₂OR₅; eine Gruppe -NR₆R₇; eine Gruppe -NR₈COR₉; eine Gruppe -NR₈CONR₁₀N₁₁; eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃; eine Gruppe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅; ein (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl; eine Gruppe -CONR₁₆R₁₇ darstellt;

– oder auch R₃ eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem vom Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom bildet;

– R₄ die aromatische Gruppe 1,3-Thiazol-2-yl der Formel



darstellt;

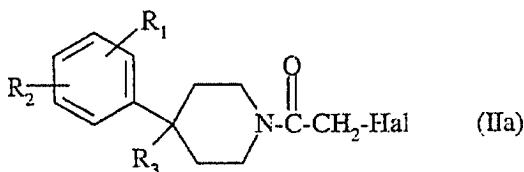
- R₅ ein Wasserstoffatom; ein (C₁-C₄)-Alkyl; ein (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl darstellt;
 - R₆ und R₇ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₄)-Alkyl darstellen;
 - R₈ ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₄)-Alkyl darstellt;
 - R₉ ein (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Gruppe -(CH₂)_m-NR₆R₇ darstellt;
 - m gleich 1, 2 oder 3 ist;
 - R₁₀ und R₁₁ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₄)-Alkyl darstellen;
 - R₁₂ und R₁₃ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₅)-Alkyl darstellen; wobei R₁₃ außerdem eine Gruppe -(CH₂)_q-OH, eine Gruppe -(CH₂)_q-S-CH₃ darstellen kann;
 - oder auch R₁₂ und R₁₃ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, ausgewählt unter Aziridin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morphinol;
 - q gleich 2 oder 3 ist;
 - R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₄)-Alkyl darstellen;
 - R₁₆ und R₁₇ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein (C₁-C₄)-Alkyl darstellen; wobei R₁₇ außerdem eine Gruppe -(CH₂)_q-NR₆R₇ darstellen kann;
 - oder auch R₁₆ und R₁₇ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, ausgewählt unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morphinol oder Piperazin, nicht substituiert oder substituiert in Position -4- durch ein (C₁-C₄)-Alkyl;
- im Zustand von Base oder von Additionssalz mit einer Säure, sowie im Zustand von Hydrat oder von Solvat.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

- n gleich 1 ist;
 - R₁ sich in Position -3- des Phenyls befindet und einen Rest Trifluormethyl, ein Methyl, ein Methoxy, einen Rest Trifluormethoxy darstellt und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt; oder auch R₁ sich in Position -3- des Phenyls befindet und einen Rest Trifluormethyl darstellt und R₂ sich in Position -4- des Phenyls befindet und ein Chloratom darstellt;
 - R₃ ein Hydroxy, ein Methoxy, ein Aminomethyl, ein (Methylamino)-methyl, ein (Dimethylamino)-methyl darstellt; oder auch R₃ eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem vom Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom bildet;
 - R₄ ein 1,3-Thiazol-2-yl darstellt;
- im Zustand von Base oder von Additionssalz mit einer Säure, sowie im Zustand von Hydrat oder von Solvat.

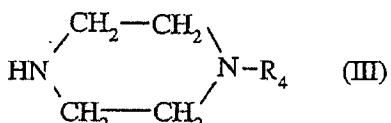
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der n = 1 ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a1) eine Verbindung der Formel (IIa)



in der

R₁, R₂ und R₃ wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom darstellt, mit der Maßgabe, daß in dem Fall, wo R₃ eine Funktion Hydroxyl oder Amin enthält, diese Funktionen geschützt werden können mit einer Ve

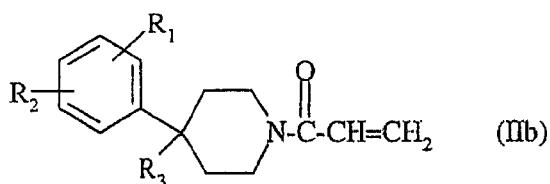


zur Reaktion bringt, in der R₄ wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert ist;

b1) und man nach dem eventuellen Abspalten der Schutzgruppen von den in R₃ enthaltenen Funktionen Hydroxyl und Amin die Verbindung der Formel (I) erhält.

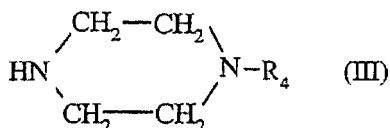
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der n = 2 ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a2) eine Verbindung der Formel (IIb)



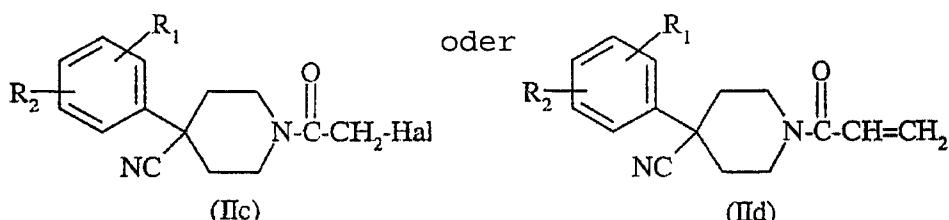
in der

R_1 , R_2 und R_3 wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, daß in dem Fall, wo R_3 eine Funktion Hydroxyl oder Amin enthält, diese Funktionen geschützt werden können, mit einer Verbindung der Formel (III)

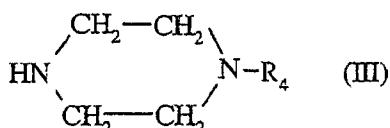


zur Reaktion bringt, in der R_4 wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert ist; b2) und man nach dem eventuellen Abspalten der Schutzgruppen von den in R_3 enthaltenen Funktionen Hydroxyl und Amin die Verbindung der Formel (I) erhält.

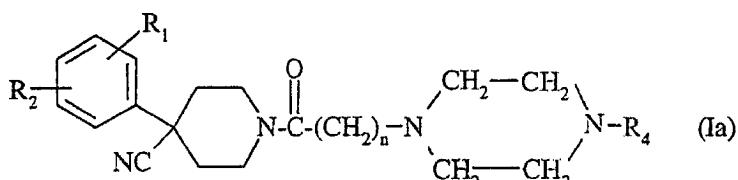
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in der R₃ eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃ darstellt, worin R₁₂ und R₁₃ jeweils Wasserstoff darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß man a3) eine Verbindung der Formel (IIc) oder (IId)



in der R_1 und R_2 wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom darstellt, mit einer Verbindung der Formel (III)

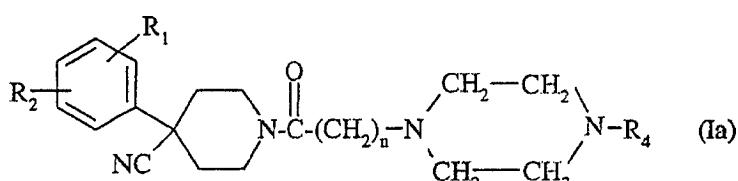


zur Reaktion bringt, in der R₄ wie bei einer Verbindung der Formel (I) in Anspruch 1 definiert ist, um eine Verbindung der Formel (Ia) zu erhalten.



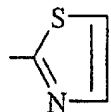
b3) die Cyanogruppe der Verbindung der Formel (Ia) reduziert, um eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 zu erhalten, in der $R_2 = \text{CH}_2\text{NH}_2$ ist.

6 Verbindung der Formel (la)



in der

- n gleich 1 oder 2 ist;
- R₁ ein Halogenatom; einen Rest Trifluormethyl; ein (C₁-C₄)-Alkyl; ein (C₁-C₄)-Alkoxy; einen Rest Trifluormethoxy darstellt;
- R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom darstellt;
- R₄ die aromatische Gruppe 1,3-Thiazol-2-yl der Formel



darstellt;

im Zustand von Base oder von Additionssalz mit einer Säure, sowie im Zustand von Hydrat oder von Solvat.

7. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 2 oder ein Additionssalz dieser Verbindung mit einer pharmazeutisch akzeptablen Säure oder auch ein Hydrat oder ein Solvat der Verbindung der Formel (I) umfaßt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 2 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, ein Hydrat oder ein Solvat dieser Verbindung sowie mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Füllstoff umfaßt.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 2 zur Herstellung eines Arzneimittels, vorgesehen für die Vorbeugung oder Behandlung von zentralen oder peripheren neurodegenerativen Erkrankungen; von amyotrophischer Lateralsklerose, von Sklerose in Plaque; von cardiovasculären Erkrankungen; von peripheren Neuropathien; von Schädigungen des optischen Nervs und der Retina; von Traumata des Rückenmarks und von Hirntraumata; von Atherosklerose; von Stenosen; von Vernarbungen; von Alopezie; von Krebszuständen, von Tumoren; von Metastasen; von Leukämien; von neuropathischen und inflammatorischen chronischen Schmerzen; von auto-immunen Erkrankungen; von Knochenfrakturen; von Knochenerkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen