



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 003 T2** 2008.01.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 562 923 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 003.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE03/01706**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 770 197.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/041801**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.11.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.05.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 295/155** (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0203302 07.11.2002 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(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:

**Brown, William AstraZeneca, Montreal, Quebec
H4S 1Z9, CA; Griffen, Andrew AstraZeneca,
Montreal, Quebec H4S 1Z9, CA**

(54) Bezeichnung: **4-(PHENYLPIPERAZINYLMETHYL)BENZAMIDDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ZUR BE-
HANDLUNG VON SCHMERZEN ODER GASTROINTESTINALEN ERKRANKUNGEN**

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

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

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****1. Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die neuen Verbindungen enthalten. Die neuen Verbindungen eignen sich für die Therapie und insbesondere zur Behandlung von Schmerzen, Angstzuständen und funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.

2. Diskussion des Stands der Technik

[0002] Man hat festgestellt, daß der δ -Rezeptor bei vielen körperlichen Funktionen wie z.B. in Kreislauf- und Schmerzsystemen eine Rolle spielt. Liganden für den δ -Rezeptor könnten daher eine potentielle Verwendung als Analgetika und/oder als Mittel gegen Bluthochdruck finden. Weiterhin wurde gezeigt, daß Liganden für den δ -Rezeptor immunmodulatorische Wirkungen haben.

[0003] Wenigstens drei verschiedene Populationen von Opioidrezeptoren (μ , δ und κ) sind inzwischen gut charakterisiert, und alle drei treten sowohl bei zentralen als auch bei peripheren Nervensystemen vieler Spezies einschließlich des Menschen in Erscheinung. In verschiedenen Tiermodellen wurde bei Aktivierung eines oder mehrerer dieser Rezeptoren eine analgetische Wirkung beobachtet.

[0004] Mit nur wenigen Ausnahmen sind die gegenwärtig verfügbaren selektiven opioiden δ -Liganden peptidisch und für eine Verabreichung auf systemischem Wege ungeeignet. Ein Beispiel für einen nichtpeptidischen δ -Agonisten ist SNC80 (Bilsky E.J. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), S. 359–366 (1995)).

[0005] Viele bislang identifizierte δ -Agonisten aus dem Stand der Technik haben viele Nachteile, da sie eine unvorteilhafte Pharmakokinetik zeigen und bei einer Verabreichung auf systemischem Wege keine analgetische Wirkung haben. Weiterhin wurde dokumentiert, daß viele dieser δ -Agonisten bei einer systemischen Verabreichung eine signifikante konvulsive Wirkung haben.

[0006] In der US-Patentschrift Nr. 6,130,222 von Roberts et al. werden einige δ -Agonisten beschrieben. In der WO 93/15062 werden Verbindungen beschrieben, die sich an Rezeptoren wie δ -Rezeptoren binden.

[0007] Es besteht jedoch immer noch ein Bedarf an verbesserten δ -Agonisten.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG**Definitionen**

[0008] Wenn in dieser Beschreibung nicht anders angegeben, folgt die in dieser Beschreibung verwendete Nomenklatur im allgemeinen den Beispielen und Regeln, die in Nomenclature of Organic Chemistry, Abschnitte A, B, C, D, E, F und H, Pergamon Press, Oxford, 1979, angeführt sind, wobei dieses Dokument hinsichtlich seiner beispielhaften Namen für chemische Strukturen und seiner Regeln für die Benennung chemischer Strukturen durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Beschreibung wird.

[0009] Der für sich oder als Präfix verwendete Ausdruck „C_{m-n}“ oder „C_{m-n}-Gruppe“ bezieht sich auf eine beliebige Gruppe mit m bis n Kohlenstoffatomen.

[0010] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Kohlenwasserstoff“ bezieht sich auf eine beliebige Struktur, die ausschließlich Kohlenstoff- und Wasserstoffatome und bis zu 14 Kohlenstoffatome enthält.

[0011] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Kohlenwasserstoffrest“ oder „Hydrocarbonyl“ bezieht sich auf eine beliebige Struktur, die man erhält, wenn man ein oder mehrere Wasserstoffe aus einem Kohlenwasserstoff entfernt.

[0012] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Alkyl“ bezieht sich auf monovalente ge-

radkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Ein „Alkyl“ kann gegebenenfalls eine oder mehrere ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen enthalten.

[0013] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Alkylen“ bezieht sich auf divalente geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, die dazu dienen, zwei Strukturen miteinander zu verbinden.

[0014] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Alkenyl“ bezieht sich auf einen monovalenten geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und mit wenigstens 2 bis zu etwa 12 Kohlenstoffatomen.

[0015] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Alkynyl“ bezieht sich auf einen monovalenten geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung und mit wenigstens 2 bis zu etwa 12 Kohlenstoffatomen.

[0016] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen monovalenten ringhaltigen Kohlenwasserstoffrest mit wenigstens 3 bis zu etwa 12 Kohlenstoffatomen.

[0017] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Cycloalkenyl“ bezieht sich auf einen monovalenten ringhaltigen Kohlenwasserstoffrest mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und mit wenigstens 3 bis zu etwa 12 Kohlenstoffatomen.

[0018] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Cycloalkynyl“ bezieht sich auf einen monovalenten ringhaltigen Kohlenwasserstoffrest mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung und mit etwa 7 bis zu etwa 12 Kohlenstoffatomen.

[0019] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Aryl“ bezieht sich auf einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren mehrfach ungesättigten Kohlenstoffringen mit aromatischem Charakter (zum Beispiel $4n + 2$ delokalisierte Elektronen) und mit 5 bis zu etwa 14 Kohlenstoffatomen.

[0020] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Arylen“ bezieht sich auf einen divalenten Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren mehrfach ungesättigten Kohlenstoffringen mit aromatischem Charakter (zum Beispiel $4n + 2$ delokalisierte Elektronen) und mit 5 bis zu etwa 14 Kohlenstoffatomen, der dazu dient, zwei Strukturen miteinander zu verbinden.

[0021] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heterocyclus“ bezieht sich auf eine ringhaltige Struktur bzw. ein ringhaltiges Molekül mit einem oder mehreren unabhängig voneinander aus N, O, P und S ausgewählten multivalenten Heteroatomen als Teil der Ringstruktur und einschließlich wenigstens 3 und bis zu etwa 20 Atomen im Ring/in den Ringen. Der Heterocyclus kann gesättigt oder ungesättigt sein, eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, und der Heterocyclus kann mehr als einen Ring umfassen. Umfaßt ein Heterocyclus mehr als einen Ring, so können die Ringe kondensiert oder nicht kondensiert sein. Kondensierte Ringe bezieht sich im allgemeinen auf wenigstens zwei Ringe, die sich zwei Atome teilen. Der Heterocyclus kann einen aromatischen Charakter haben oder keinen aromatischen Charakter haben.

[0022] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „heteroaromatisch“ bezieht sich auf eine ringhaltige Struktur bzw. ein ringhaltiges Molekül mit einem oder mehreren unabhängig voneinander aus N, O, P und S ausgewählten multivalenten Heteroatomen als Teil der Ringstruktur und einschließlich wenigstens 3 und bis zu etwa 20 Atomen im Ring/in den Ringen, wobei die ringhaltige Struktur bzw. das ringhaltige Molekül einen aromatischen Charakter hat (zum Beispiel $4n + 2$ delokalisierte Elektronen).

[0023] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „heterocyclische Gruppe“, „heterocyclische Einheit“, „heterocyclisch“ oder „heterocyclo“ bezieht sich auf einen von einem Heterocyclus durch Entfernen eines oder mehrerer Wasserstoffatome abgeleiteten Rest.

[0024] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heterocyclyl“ bezieht sich auf einen von einem Heterocyclus durch Entfernen eines Wasserstoffatoms abgeleiteten monovalenten Rest.

[0025] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heterocyclen“ bezieht sich auf einen von einem Heterocyclus durch Entfernen von zwei Wasserstoffatomen abgeleiteten divalenten Rest, der dazu dient, zwei Strukturen miteinander zu verbinden.

- [0026]** Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heteroaryl“ bezieht sich auf eine Heterocyclengruppe mit aromatischem Charakter.
- [0027]** Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heterocycloalkyl“ bezieht sich auf eine Heterocyclengruppe ohne aromatischen Charakter.
- [0028]** Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heteroarylen“ bezieht sich auf eine Heterocyclengruppe mit aromatischem Charakter.
- [0029]** Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Heterocycloalkylen“ bezieht sich auf eine Heterocyclengruppe ohne aromatischen Charakter.
- [0030]** Der als Präfix verwendete Ausdruck „sechsgliedrig“ bezieht sich auf eine Gruppe mit einem Ring mit sechs Ringatomen.
- [0031]** Der als Präfix verwendete Ausdruck „fünfgliedrig“ bezieht sich auf eine Gruppe mit einem Ring mit fünf Ringatomen.
- [0032]** Eine Heteroarylgruppe mit einem fünfgliedrigen Ring ist eine Heteroarylgruppe mit einem Ring mit fünf Ringatomen, wobei 1, 2 oder 3 Ringatome unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind.
- [0033]** Heteroarylgruppen mit einem fünfgliedrigen Ring sind zum Beispiel Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Triazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und 1,3,4-Oxadiazolyl.
- [0034]** Eine Heteroarylgruppe mit einem sechsgliedrigen Ring ist eine Heteroarylgruppe mit einem Ring mit sechs Ringatomen, wobei 1, 2 oder 3 Ringatome unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind.
- [0035]** Heteroarylgruppen mit einem sechsgliedrigen Ring sind zum Beispiel Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl und Pyridazinyl.
- [0036]** Der als Präfix verwendete Ausdruck „substituiert“ bezieht sich auf eine Struktur, ein Molekül oder eine Gruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch eine oder mehrere C_{1-6} -Kohlenwasserstoffgruppen oder eine oder mehrere chemische Gruppen mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O, S, F, Cl, Br, I und P ersetzt sind. Beispielhafte chemische Gruppen mit einem oder mehreren Heteroatomen schließen $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, $Oxo(=O)$, $Imino(=NR)$, $Thio(=S)$ und $Oximin(=N-OR)$ ein, wobei „R“ jeweils für C_{1-6} -Hydrocarbyl steht. So kann sich substituiertes Phenyl beispielsweise auf Nitrophenyl, Methoxyphenyl, Chlorphenyl, Aminophenyl usw. beziehen, wobei die Nitro-, Methoxy-, Chlor- und Aminogruppen jedes geeignete Wasserstoffatom am Phenylring ersetzen können.
- [0037]** Der als Suffix einer ersten Struktur, eines ersten Moleküls oder einer ersten Gruppe verwendete Ausdruck „substituiert“, auf den ein oder mehrere Namen chemischer Gruppen folgen, bezieht sich auf eine zweite Struktur, ein zweites Molekül bzw. eine zweite Gruppe, die sich als Folge des Ersetzens eines oder mehrerer Wasserstoffatome der ersten Struktur, des ersten Moleküls bzw. der ersten Gruppe durch die eine oder mehreren angeführten chemischen Gruppen ergeben. So bezieht sich zum Beispiel „Phenyl substituiert durch Nitro“ auf Nitrophenyl.
- [0038]** Heterocyclen schließen beispielsweise monocyclische Heterocyclen wie Aziridin, Oxiran, Thiiran, Azetidin, Oxetan, Thietan, Pyrrolidin, Pyrrolin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Pyrazolin, Dioxolan, Sulfolan, 2,3-Dihydrofuran, 2,5-Dihydrofuran, Tetrahydrofuran, Thiophan, Piperidin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Pyran, Thiopyran, 2,3-Dihydropyran, Tetrahydropyran, 1,4-Dihydropyridin, 1,4-Dioxan, 1,3-Dioxan, Dioxan, Homopiperidin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, Homopiperazin, 1,3-Dioxepan, 4,7-Dihydro-1,3-dioxepin und Hexamethylenoxid ein.
- [0039]** Darüber hinaus schließt Heterocyclen aromatische Heterocyclen ein, zum Beispiel Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Thiophen, Furan, Furazan, Pyrrol, Imidazol, Thiazol, Oxazol, Pyrazol, Isothiazol, Isoxazol, 1,2,3-Triazol, Tetrazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,3-Oxadiazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,4-Thiadiazol, 1,2,4-Oxadiazol, 1,3,4-Triazol, 1,3,4-Thiadiazol und 1,3,4-Oxadiazol.

[0040] Zusätzlich umfaßt Heterocyclus polycyclische Heterocyclen, zum Beispiel Indol, Indolin, Isoindolin, Chinolin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Tetrahydroisochinolin, 1,4-Benzodioxan, Coumarin, Dihydrocoumarin, Benzofuran, 2,3-Dihydrobenzofuran, Isobenzofuran, Chromen, Chroman, Isochroman, Xanthen, Phenoxathiin, Thianthren, Indolizin, Isoindol, Indazol, Purin, Phthalazin, Naphthyridin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Phenanthridin, Perimidin, Phenanthrolin, Phenazin, Phenothiazin, Phenoxazin, 1,2-Benzisoxazol, Benzothiophen, Benzoxazol, Benzthiazolq, Benzimidazol, Benztriazol, Thioxanthin, Carbazol, Carbolin, Acridin, Pyrolizidin und Chinolizidin.

[0041] Zusätzlich zu den oben beschriebenen polycyclischen Heterocyclen schließt Heterocyclus polycyclische Heterocyclen ein, in denen die Ringfusion zwischen zwei oder mehreren Ringen mehr als eine gemeinsame Bindung zwischen den beiden Ringen und mehr als zwei beiden Ringen gemeinsame Atome umfaßt. Beispiele für solche überbrückten Heterocyclen schließen Chinuclidin, Diazabicyclo[2.2.1]heptan und 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptan ein.

[0042] Heterocyclyl schließt beispielsweise monocyclische Heterocyclyle wie Aziridinyl, Oxiranyl, Thiiranyl, Azetidiny, Oxetanyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Dioxolanyl, Sulfolanyl, 2,3-Dihydrofuranyl, 2,5-Dihydrofuranyl, Tetrahydrofuranyl, Thiophanyl, Piperidinyl, 1,2,3,6-Tetrahydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranyl, Thiopyranyl, 2,3-Dihydropyranyl, Tetrahydropyranyl, 1,4-Dihydropyridinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3=Dioxanyl, Dioxanyl, Homopiperidinyl, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepinyl, Homopiperazinyl, 1,3-Dioxepanyl, 4,7-Dihydro-1,3-dioxepinyl und Hexamethylenoxidyl ein.

[0043] Darüber hinaus schließt Heterocyclyl aromatische Heterocyclyle bzw. Heteroaryl, zum Beispiel Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Triazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und 1,3,4-Oxadiazolyl ein.

[0044] Zusätzlich umfaßt Heterocyclyl polycyclische Heterocyclyle (sowohl aromatische und nichtaromatische), zum Beispiel Indolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, 1,4-Benzodioxanyl, Coumarinyl, Dihydrocoumarinyl, Benzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Chromanyl, Isochromanyl, Xanthenyl, Phenoxathiinyl, Thianthrenyl, Indoliziny, Isoindolyl, Indazolyl, Purinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Pteridinyl, Phenanthridinyl, Perimidinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, 1,2-Benzisoxazolyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzimidazolyl, Benztriazolyl, Thioxanthinyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Acridinyl, Pyrolizidinyl und Chinolizidinyl.

[0045] Zusätzlich zu den oben beschriebenen polycyclischen Heterocyclen schließt Heterocyclyl polycyclische Heterocyclyle ein, in denen die Ringfusion zwischen zwei oder mehreren Ringen mehr als eine gemeinsame Bindung zwischen den beiden Ringen und mehr als zwei beiden Ringen gemeinsame Atome umfaßt. Beispiele für solche überbrückten Heterocyclen schließen Chinuclidinyl, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptyl ein.

[0046] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Alkoxy“ bezieht sich auf Reste der allgemeinen Formel -O-R, wobei R aus Kohlenwasserstoffresten ausgewählt ist. Alkoxy schließt beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, t-Butoxy, Isobutoxy, Cyclopropylmethoxy, Allyloxy und Propargyloxy ein.

[0047] Der für sich oder als Suffix oder Präfix verwendete Ausdruck „Amin“ oder „Amino“ bezieht sich auf Reste der allgemeinen Formel -NRR', wobei R und R' unabhängig voneinander aus Wasserstoff und Kohlenwasserstoffresten ausgewählt sind.

[0048] Halogen schließt Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

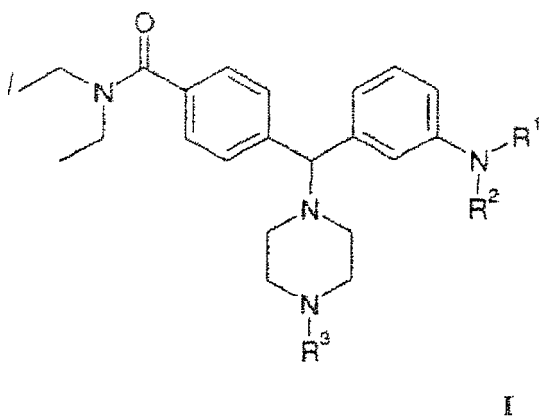
[0049] „Halogeniert“, verwendet als Präfix einer Gruppe, bedeutet, daß ein oder mehrere Wasserstoffatome der Gruppe durch ein oder mehrere Halogenatome ersetzt sind.

[0050] „RT“ bedeutet Raumtemperatur.

Beschreibung der Ausführungsformen

[0051] Gemäß einem Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel I, deren Enantiomere, deren Dia-

stereomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze bereit:



wobei

R¹ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₉-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₉-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- und R⁸-NH-C(=S)-, wobei R⁸ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₉-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₉-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei die bei der Definition von R¹ und R⁸ verwendeten C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₉-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₉-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, und -NRC(=O)-OR substituiert sind, wobei R unabhängig ausgewählt ist aus -H, C₁₋₆-Alkyl und Phenyl;

R² ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, und Halogen; und

R³ ausgewählt ist aus -H, C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, halogeniertem C₁₋₆-Alkyl, -NO₂, -CF₃, C₁₋₆-Alkoxy und Halogen.

[0052] Gemäß einer Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

R² ausgewählt ist aus -H und C₁₋₃-Alkyl; und

R³ ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-.

[0053] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ für R⁹-CH₂- steht, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Oxido-pyridyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Thienylmethyl, Furylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Pyrrolylmethyl, Thiazolylmethyl und N-Oxido-pyridylmethyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

R² und R³ für Wasserstoff stehen.

[0054] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ für R⁹-CH₂- steht, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyrrolyl und Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

R² und R³ für Wasserstoff stehen.

[0055] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ für R⁹-CH₂- steht, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyrrolyl und Thiazolyl; und

R² und R³ für Wasserstoff stehen.

[0056] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen.

R² für -H oder C₁₋₃-Alkyl steht; und

R³ für -H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl steht, wobei C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen.

[0057] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ ausgewählt ist aus 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, t-Butyl, 2-Methyl-1-propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl;

R² ausgewählt ist aus -H, Methyl, Ethyl, 1-Propyl und 2-Propyl; und

R³ ausgewählt ist aus -H, Methyl, Ethyl, Allyl, 3,3-Dimethyl-allyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methoxyethyl und 3-Methoxy-1-propyl.

[0058] Gemäß einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ ausgewählt ist aus R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- und R⁸-NH-C(=S)-, wobei R⁸ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; wobei C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

R² für -H steht; und

R³ ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-.

[0059] Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die Formel I wiedergegeben, wobei

R¹ ausgewählt ist aus R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- und R⁸-NH-C(=S)-, wobei R⁸ ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl, Phenethyl und Cyclohexyl, wobei Phenyl, Benzyl, Phenethyl und Cyclohexyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Methyl, Methoxy und Halogen;

R² für -H steht; und

R³ ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-.

[0060] Es versteht sich, daß, wenn Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten, die erfindungsgemäßen Verbindungen als enantiomere oder diastereomere Formen oder als eine racemische Mischung vorliegen und als solche isoliert werden können. Die vorliegende Erfindung schließt alle möglichen Enantiomere, Diastereomere, Racemate oder Mischungen davon einer Verbindung der Formel I ein. Die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindung lassen sich beispielsweise durch chirale chromatographische Auftrennung eines Racemats, durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien oder durch asymmetrische Synthese auf Grundlage der hier beschriebenen Vorschriften darstellen.

[0061] Man wird sich weiterhin bewußt sein, daß bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung als geometrische Isomere vorliegen können, zum Beispiel als E und Z Isomere von Alkenen. Die vorliegende Erfindung schließt alle geometrischen Isomere einer Verbindung der Formel I ein. Es versteht sich weiterhin, daß die vorliegende Erfindung die Tautomere der Verbindungen der Formel I umfaßt.

[0062] Außerdem versteht sich, daß bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung in solvatisierter Form, zum Beispiel hydratisierter Form, sowie auch nicht solvatisierten Formen vorliegen können. Es versteht sich weiterhin, daß die vorliegende Erfindung alle diese solvatisierten Formen der Verbindungen der Formel I umfaßt.

[0063] In den Schutzbereich der Erfindung fallen auch Salze der Verbindungen der Formel I. Im allgemeinen lassen sich pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung unter Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Standardvorschriften erhalten, zum Beispiel indem man eine

ausreichend basische Verbindung, beispielsweise ein Alkylamin, mit einer geeigneten Säure, zum Beispiel HCl oder Essigsäure, umsetzt, wodurch man ein physiologisch annehmbares Anion erhält. Ein entsprechendes Alkali- (z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithium-) oder Erdalkali- (z.B. Calcium-)Salz lässt sich auch herstellen, indem man eine Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem ausreichend sauren Proton wie einer Carbonsäure oder einem Phenol mit einem Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder -alkoholats (wie dem Ethylat oder Methylat) oder einem ausreichend basischen organischen Amin (wie Cholin oder Meglumin) in einem wässrigen Medium umsetzt, worauf sich herkömmliche Aufreinigungsverfahren anschließen.

[0064] Bei einer Ausführungsform kann man die obige Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, insbesondere ein Säureadditionssalz wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, umwandeln.

[0065] Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich für die Therapie, insbesondere für die Behandlung verschiedener Schmerzzustände wie chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen, akute Schmerzen, Krebsschmerzen, durch rheumatoide Arthritis verursachte Schmerzen, Migräne, viszerale Schmerzen usw. Diese Aufzählung sollte jedoch nicht als erschöpfend angesehen werden.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als Immunmodulatoren, insbesondere für Autoimmunerkrankungen wie Arthritis, für Hauttransplantationen, Organtransplantationen und ähnliche chirurgische Bedürfnisse, für Kollagenerkrankungen, verschiedene Allergien, für eine Verwendung als Antitumormittel und als antivirale Mittel.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich für Leiden, bei denen eine Degeneration oder Dysfunktion von Opioidrezeptoren vorliegt oder in diesem Paradigma impliziert wird. Hierbei kann es zur Anwendung von isotonenmarkierten Versionen der erfindungsgemäßen Verbindungen in diagnostischen Verfahren und Anwendungen zur Bilddarstellung wie der Positronenemissionstomographie (PET) kommen.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Diarrhöe, Depressionen, Angstzuständen und streßbedingten Erkrankungen wie durch posttraumatischen Streß verursachte Erkrankungen, Panikanfällen, allgemeinen Angstneurosen, sozialer Phobie und Zwangsneurosen; Harninkontinenz, vorzeitiger Ejakulation, verschiedenen Geisteskrankheiten, Husten, Lungenödem, verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems, zum Beispiel Verstopfung, funktionellen Störungen des Magen-Darm-Systems wie Reizcolon und funktionelle Dyspepsie, Parkinson-Krankheit und anderen motorischen Störungen, traumatischer Hirnverletzung, Schlaganfall, Kardioprotektion nach Herzinfarkt, Rückenmarksverletzungen und Drogenabhängigkeit, einschließlich der Behandlung des Mißbrauchs von Alkohol, Nikotin, Opioiden und anderen Drogen, und für Erkrankungen des sympathischen Nervensystems, beispielsweise Bluthochdruck.

[0069] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als Analgetika für eine Verwendung während einer Vollnarkose und einer kontrollierten anästhetischen Betreuung. Um eine Balance der zur Aufrechterhaltung des anästhetischen Zustands (z.B. Amnesie, Analgese, Muskelentspannung und Sedation) benötigten Wirkungen zu erzielen, werden häufig Kombinationen von Mitteln mit verschiedenen Eigenschaften angewendet. Diese Kombination schließt inhalierbare Anästhetika, Hypnotika, Anxiolytika, neuromuskuläre Blocker und Opiode ein.

[0070] Der Schutzbereich der Erfindung schließt weiterhin die Verwendung jeglicher der Verbindungen gemäß der obigen Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines der oben angesprochenen Leiden ein.

[0071] Die Erfindung stellt somit eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wie oben definiert, zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0072] Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie oben definiert, bei der Herstellung eines Medikaments für die Verwendung in der Therapie bereit.

[0073] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Ausdruck „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, es sei denn, es wird ausdrücklich das Gegenteil angegeben. Der Ausdruck „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen. Der Ausdruck „Therapie“ umfaßt im Rahmen der vorliegenden Erfindung weiterhin die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zur Linderung entweder eines bereits vorliegenden Krankheitszustands, eines akuten oder chronischen Leidens oder eines episodischen Lei-

dens. Diese Definition umfaßt auch prophylaktische Therapien zur Prävention von episodischen Leiden und eine anhaltende Therapie chronischer Erkrankungen.

[0074] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich für die Therapie, insbesondere für die Therapie verschiedener Schmerzleiden wie chronischer Schmerzen, neuropathischer Schmerzen, akuter Schmerzen, Rückenschmerzen, Krebsschmerzen und viszeraler Schmerzen.

[0075] Bei der Verwendung in der Therapie in einem Warmblüter wie einem Menschen kann die erfindungsgemäße Verbindung in Form einer herkömmlichen pharmazeutischen Zusammensetzung auf eine beliebige Route einschließlich der oralen, intramuskulären, subkutanen, topischen, intranasalen, intraperitonealen, intrathorakalen, intravenösen, epiduralen, intrathekalen, intracerebroventrikulären Route und durch Injektion in die Gelenke verabreicht werden.

[0076] Bei einer Ausführungsform der Erfindung kann die Verabreichungsrouten oral, intravenös oder intramuskulär sein.

[0077] Die Dosierung richtet sich nach der Verabreichungsweise, dem Schweregrad der Krankheit, dem Alter und Gewicht des Patienten und anderen Faktoren, die normalerweise vom behandelnden Arzt bei der Festlegung des individuellen Verabreichungsplans und der für einen bestimmten Patienten am besten geeigneten Dosierung in Betracht gezogen werden.

[0078] Bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäßen Verbindungen können die inerten, pharmazeutisch annehmbaren Träger entweder fest oder flüssig sein. Zu den Zubereitungen in fester Form zählen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen.

[0079] Bei einem festen Träger kann es sich um eine oder mehrere Substanzen handeln, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Lösungsvermittler, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder Tabletensprengmittel dienen können; es kann sich dabei auch um ein Verkapselungsmaterial handeln.

[0080] Bei Pulvern handelt es sich bei dem Träger um einen feinteiligen Feststoff, der sich in einer Mischung mit der feinteiligen erfindungsgemäßen Verbindung oder aktiven Komponente befindet. Bei Tabletten wird die aktive Komponente in geeigneten Verhältnissen mit dem Träger mit den erforderlichen Bindungseigenschaften gemischt und zu der gewünschten Größe und Form verpreßt.

[0081] Bei der Zubereitung von Zäpfchenzusammensetzungen schmilzt man zunächst ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, wie z.B. eine Mischung aus Fettsäureglyceriden und Kakaobutter, und dispergiert den Wirkstoff darin, beispielsweise durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen der entsprechenden Größe gegossen und abkühlen und verfestigen gelassen.

[0082] Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Lactose, Zucker, Pektin, Dextrin, Stärke, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dergleichen.

[0083] Der Ausdruck „Zusammensetzung“ soll die Formulierung der aktiven Komponente mit Verkapselungsmaterial als Träger, der eine Kapsel bereitstellt, in der die aktive Komponente (mit oder ohne andere Träger) von einem Träger umgeben ist, mit dem er somit assoziiert ist, einschließen. In ähnlicher Weise sind Oblatenkapseln eingeschlossen.

[0084] Tabletten, Pulver, Oblatenkapseln und Kapseln können als für eine orale Verabreichung geeignete feste Dosierungsformen verwendet werden.

[0085] Zusammensetzungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel für eine parenterale Verabreichung geeignete flüssige Zubereitungen können sterile Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen der Wirkstoffe angeführt werden. Flüssige Zusammensetzungen können auch in Lösung in wäßriger Polyethylenglykollösung formuliert werden.

[0086] Wäßrige Lösungen für die orale Verabreichung lassen sich darstellen, indem man die aktive Komponente in Wasser löst und wie gewünscht geeignete Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel zusetzt. Wäßrige Suspensionen für die orale Anwendung lassen sich herstellen, indem man die

feinteilige aktive Komponente zusammen mit einem zähflüssigen Material wie natürlichen synthetischen Gummi, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen in der Galenik bekannten Suspensionsmitteln in Wasser dispergiert.

[0087] Je nach Verabreichungsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 Gew.-% bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt 0,10 bis 50 Gew.-%, der erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, wobei alle Angaben in Gewichtsprozent auf die gesamte Zusammensetzung bezogen sind.

[0088] Eine therapeutisch wirksame Menge für die Durchführung der vorliegenden Erfindung läßt sich vom Durchschnittsfachmann unter Berücksichtigung bekannter Kriterien einschließlich Alter, Gewicht und Reaktion des individuellen Patienten bestimmen und im Rahmen der zu behandelnden bzw. zu verhindernden Krankheit interpretieren.

[0089] Der Umfang der Erfindung schließt die Verwendung einer beliebigen wie oben definierten Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikaments ein.

[0090] Ebenfalls im Schutzbereich der Erfindung liegt die Verwendung einer beliebigen Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments für die Schmerztherapie.

[0091] Darüber hinaus wird die Verwendung einer Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikaments für die Therapie verschiedener Schmerzleiden wie chronischer Schmerzen, neuropathischer Schmerzen, akuter Schmerzen, Rückenschmerzen, Krebsschmerzen und viszeraler Schmerzen bereitgestellt.

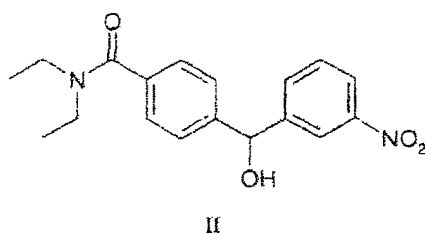
[0092] Zusätzlich wird eine eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt.

[0093] Insbesondere wird eine eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung für die Therapie, ganz besonders die Schmerztherapie, bereitgestellt.

[0094] Weiter wird eine eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei einem der oben angeführten Leiden bereitgestellt.

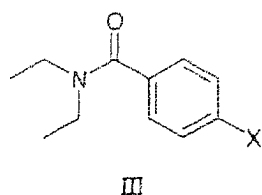
[0095] Gemäß einem weiteren Aspekt wird ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I bereitgestellt.

[0096] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II bereit:

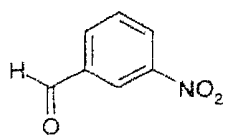


bei dem man

a) eine Verbindung der Formel III



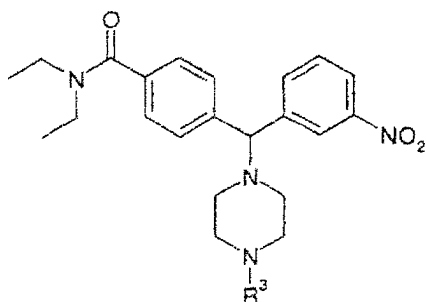
in Gegenwart einer Base mit einem pKa-Wert von über 15 mit einer Verbindung der Formel IV



IV

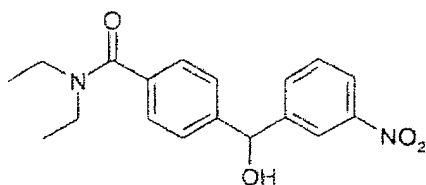
umsetzt, wobei
X für Halogen steht.

[0097] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI bereit:



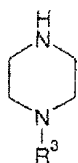
VI

bei dem man:
eine Verbindung der Formel II



II

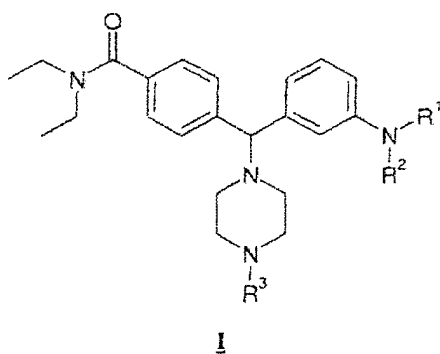
in Gegenwart von SOX₂ mit einer Verbindung der Formel VII



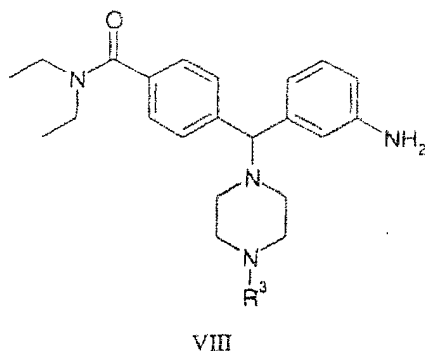
VII

umsetzt und so eine Verbindung der Formel VI bildet, wobei
R³ ausgewählt ist aus -H, C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei
C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind
durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, halogeniertem C₁₋₆-Alkyl, -NO₂, -CF₃, C₁₋₆-Alkoxy
und Halogen; und
X für Halogen steht.

[0098] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I bereit:



bei dem man: eine Verbindung der Formel VIII



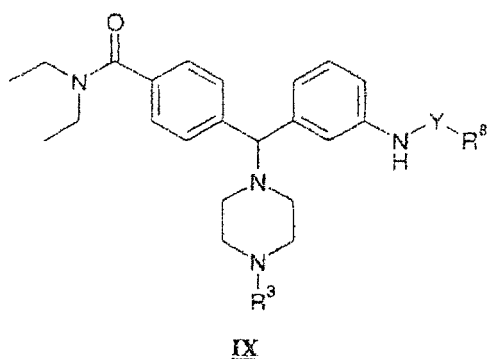
in Gegenwart eines Reduktionsmittels mit R^9 -CHO umsetzt und so die Verbindung der Formel I bildet, in welcher:

R^1 für R^9 -CH₂- steht, wobei R^9 ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Oxido-pyridyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Thienylmethyl, Furylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Pyrrolylmethyl, Thiazolylmethyl und N-Oxido-pyridylmethyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

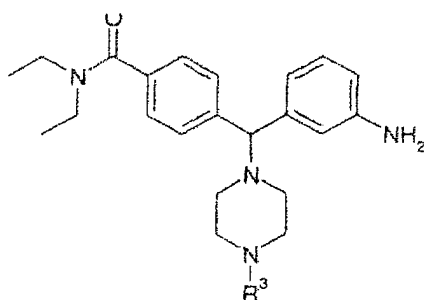
R^2 für -H steht; und

R^3 ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, halogeniertem C₁₋₆-Alkyl, -NO₂, -CF₃, C₁₋₆-Alkoxy und Halogen.

[0099] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX bereit:



bei dem man:
eine Verbindung der Formel VIII,



VIII

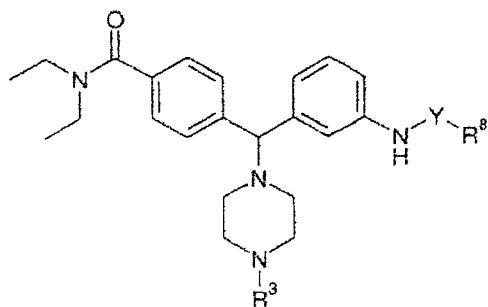
mit R^8 -Y-X oder R^8 -Y-O-Y- R^8 umgesetzt, und so die Verbindung der Formel IX bildet, in welcher:
X für Halogen steht;

Y ausgewählt ist aus -C(=O)- und -S(=O)2-;

R^8 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl; wobei C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C_{1-4} -Alkyl, -CF₃, -OH, C_{1-3} -Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

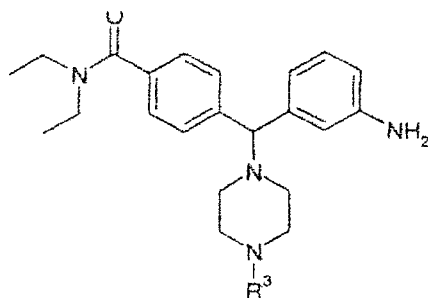
R^3 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, wobei C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, halogeniertem C_{1-6} -Alkyl, -NO₂, -CF₃, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen.

[0100] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX bereit:



IX

bei dem man:
eine Verbindung der Formel VIII,



VIII

mit R^8 -Z umgesetzt und so die Verbindung der Formel IX bildet,
in welcher

Z ausgewählt ist aus -NCO und -NCS;

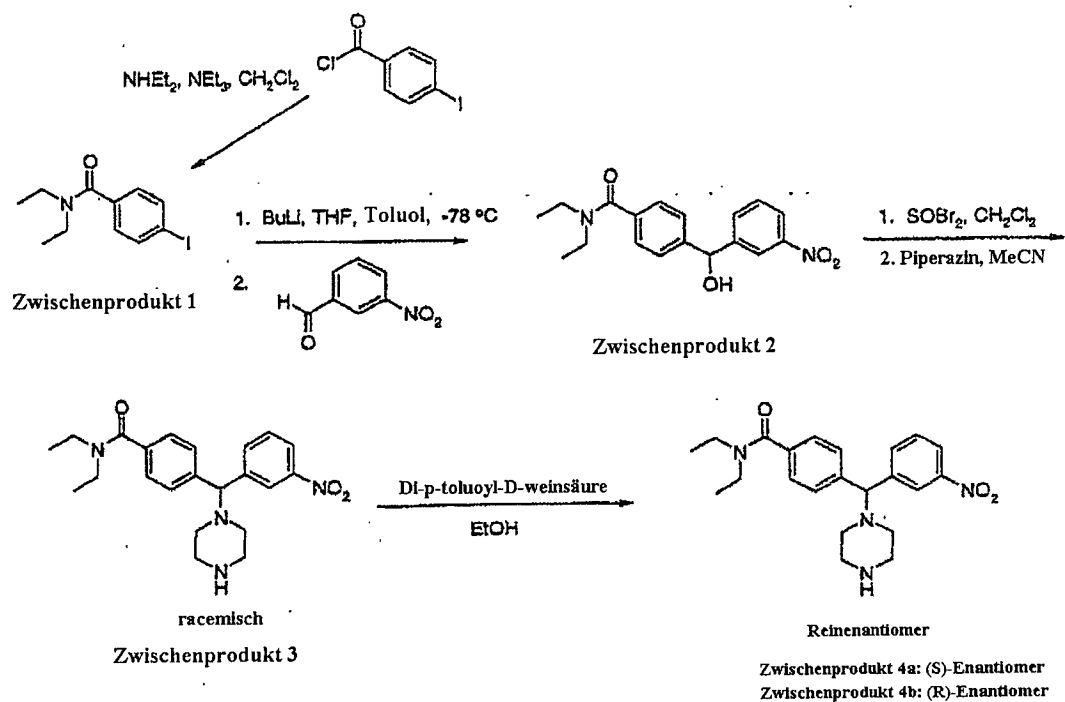
Y ausgewählt ist aus -C(=O)NH- und -C(=S)NH-;

R^8 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl; wobei C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C_{1-4} -Alkyl, -CF₃, -OH, C_{1-3} -Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

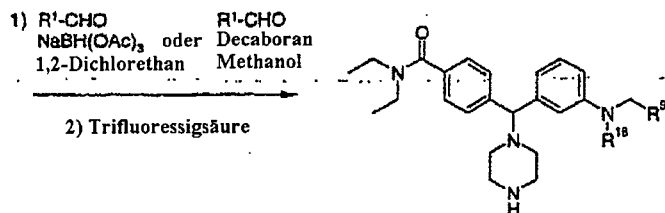
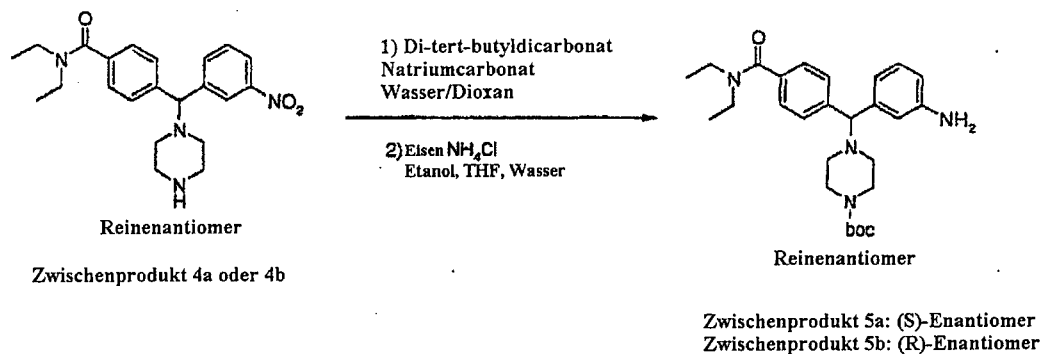
R³ ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, halogeniertem C₁₋₆-Alkyl, -NO₂, -CF₃, C₁₋₆-Alkoxy und Halogen.

[0101] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung lassen sich insbesondere nach den beispielhaft in den Schemata 1–10 angeführten Syntheserouten darstellen.

Schema 1



Schema 2

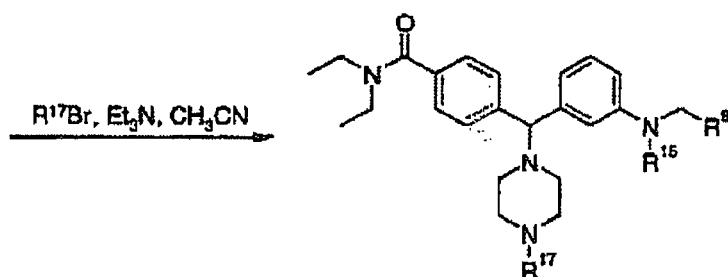


(S)-Enantiomere

- Verbindung 1: $R^9=2\text{-Thiazolyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 3: $R^9=2\text{-Phenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 5: $R^9=2\text{-Thienyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 6: $R^9=2\text{-Furyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 10: $R^9=3\text{-Thienyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 16: $R^9=\text{Cyclohexyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 48: $R^9=\text{Ethyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 49: $R^9=\text{Ethyl}$, $R^{16}=\text{Propyl}$;
 Verbindung 52: $R^9=4\text{-(3-Pyridinyl)phenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 53: $R^9=4\text{-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 1: $R^9=2\text{-Chinolinyl}$, $R^{16}=\text{H}$;

(R)-Enantiomere

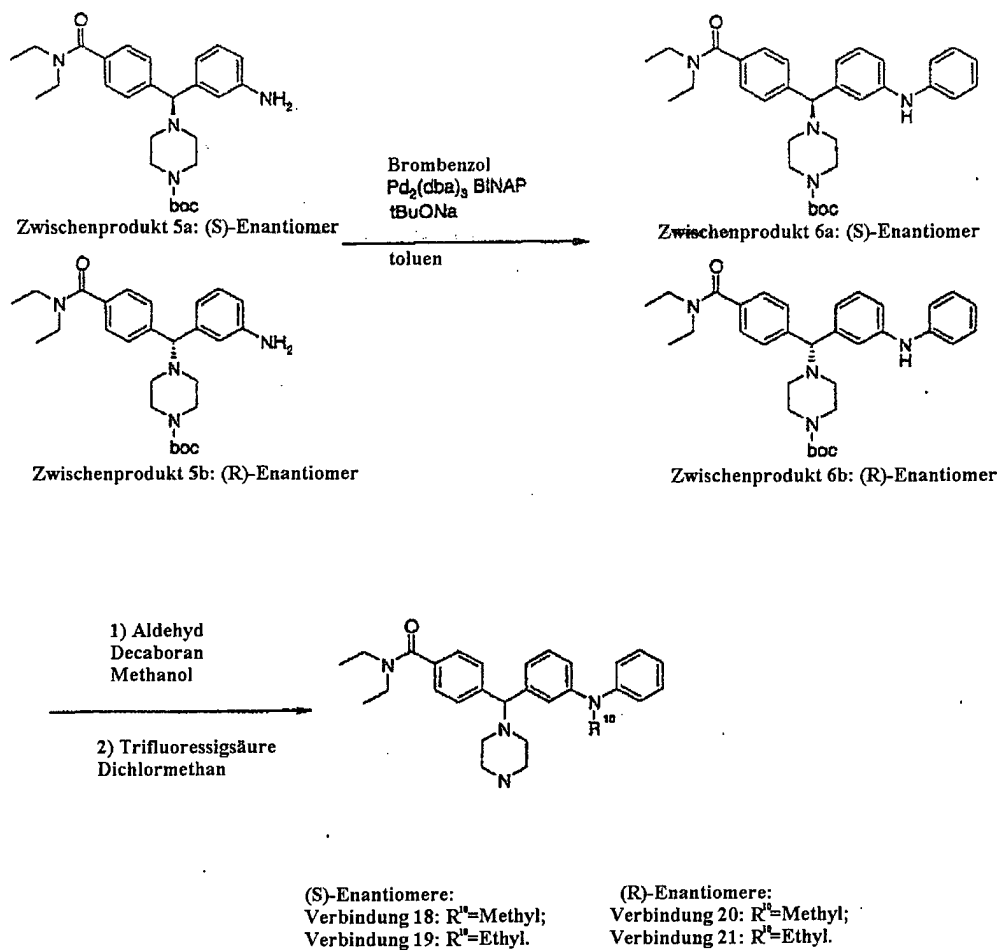
- Verbindung 2: $R^9=3\text{-Thiazolyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 4: $R^9=2\text{-Thienyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 7: $R^9=\text{Phenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 8: $R^9=2\text{-Furyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 9: $R^9=3\text{-Thienyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 11: $R^9=3\text{-Furyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 13: $R^9=\text{Cyclohexyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 14: $R^9=4\text{-Trifluormethylphenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 15: $R^9=\text{Cyclopentyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 17: $R^9=\text{Cyclohex-1-enyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 50: $R^9=\text{Ethyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 51: $R^9=\text{Ethyl}$, $R^{16}=\text{Propyl}$;
 Verbindung 55: $R^9=1,1\text{-Diphenylmethyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 56: $R^9=4\text{-(1,1-Dimethylethyl)phenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;
 Verbindung 57: $R^9=4\text{-Phenoxyphenyl}$, $R^{16}=\text{H}$;



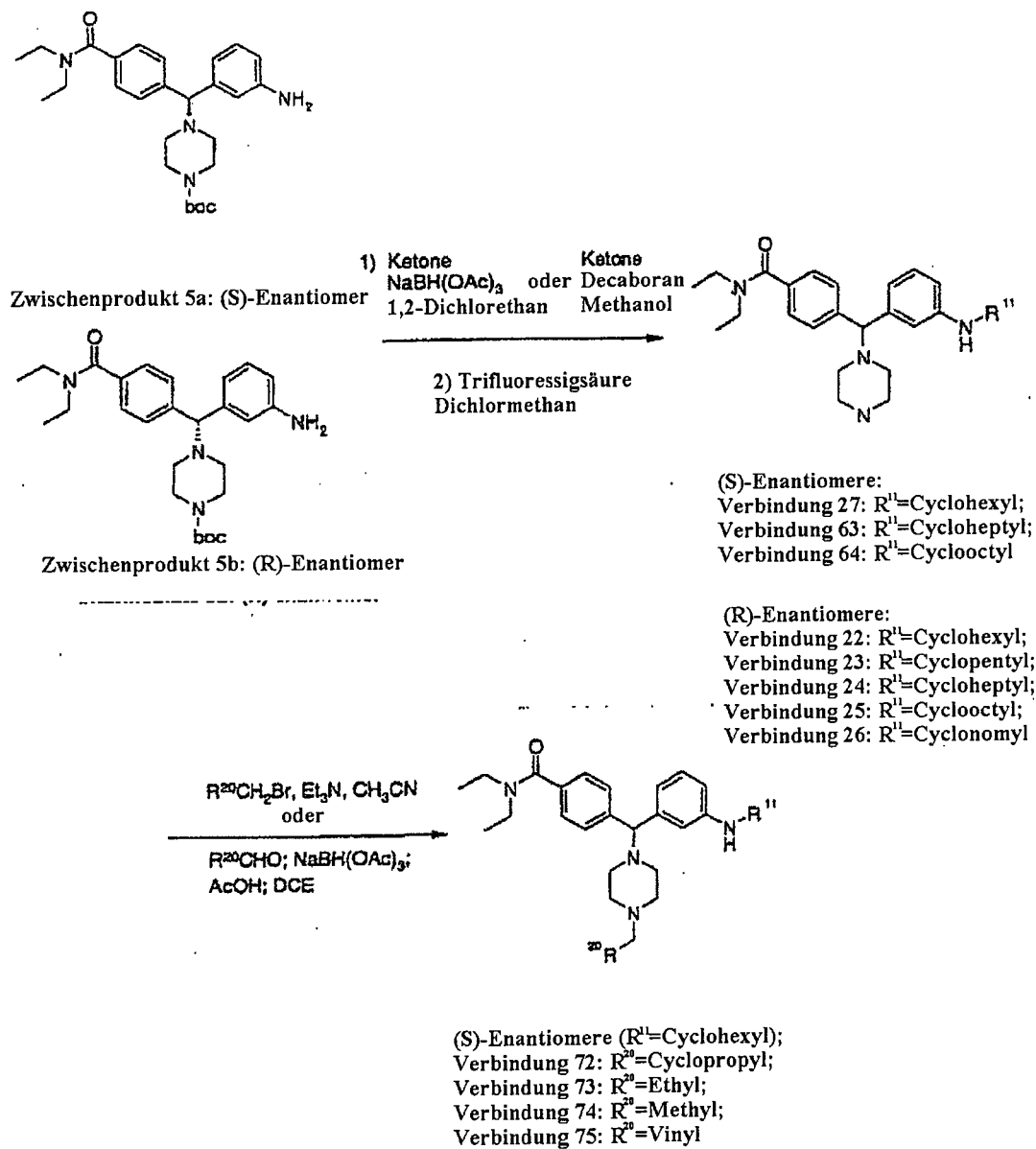
(R)-Enantiomer:

- Verbindung 58: $R^9=\text{Ethyl}$, $R^{16}=\text{H}$, $R^{17}=\text{Allyl}$

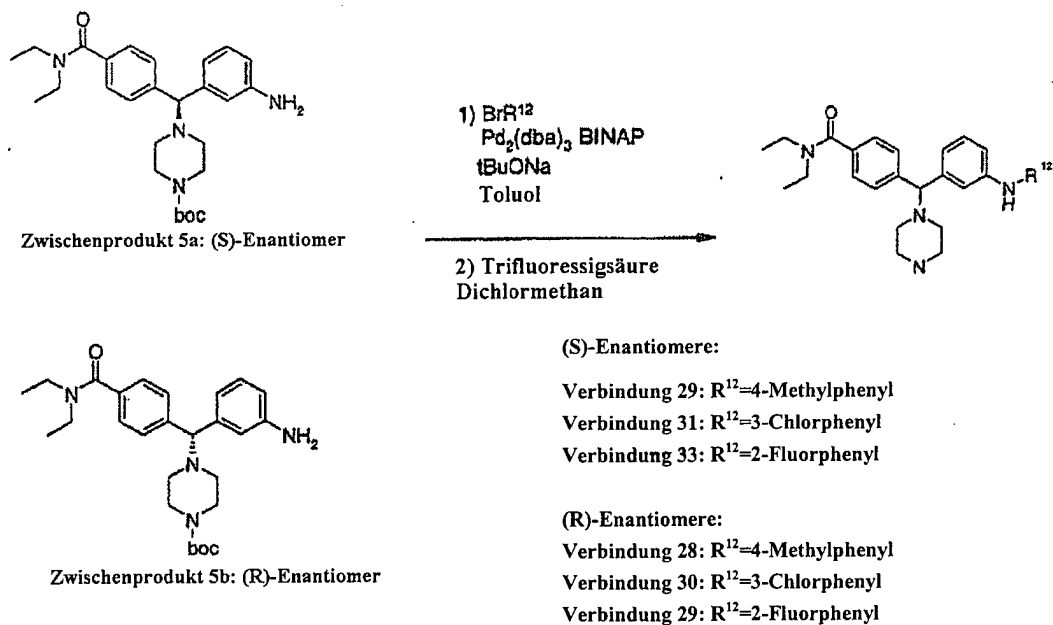
Schema 3



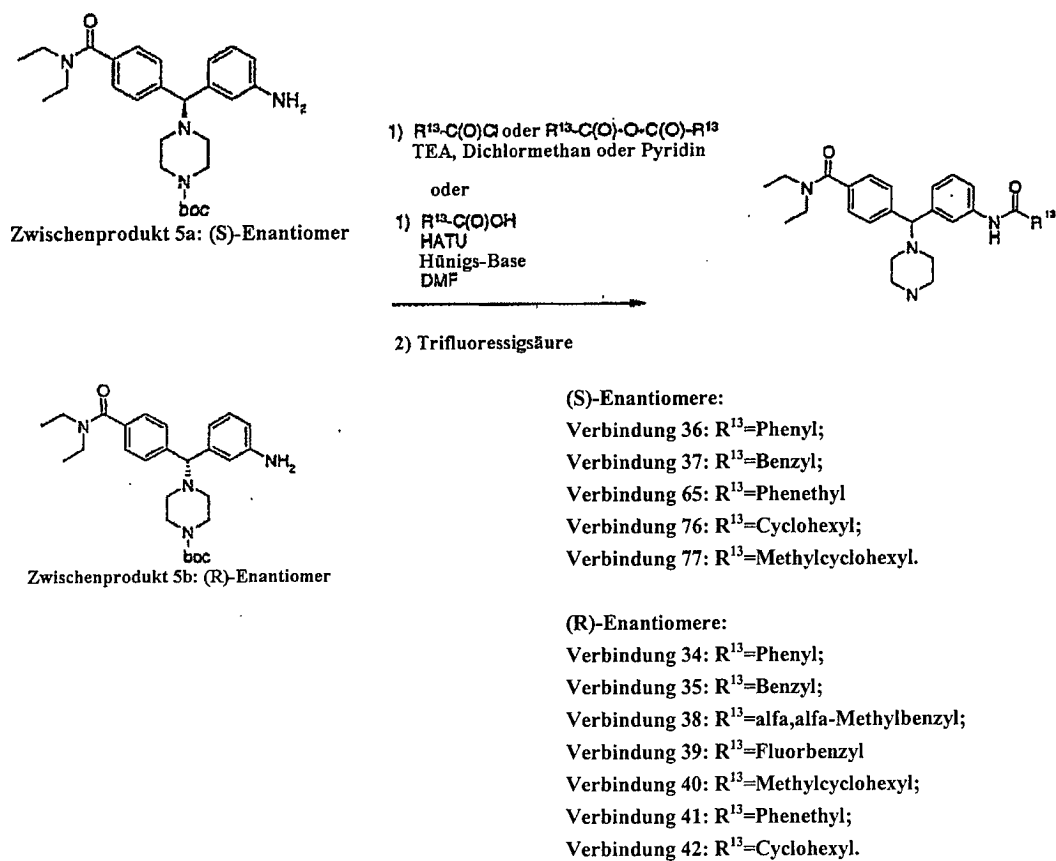
Schema 4



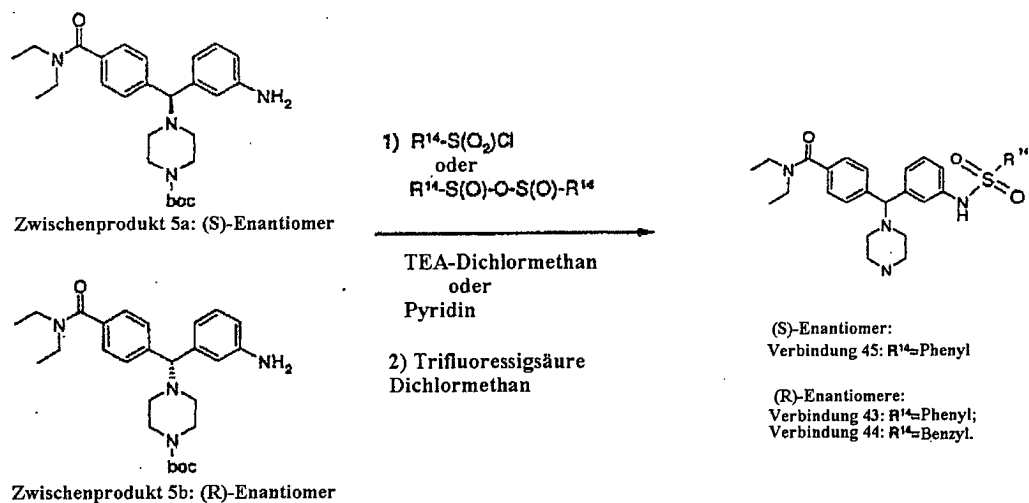
Schema 5



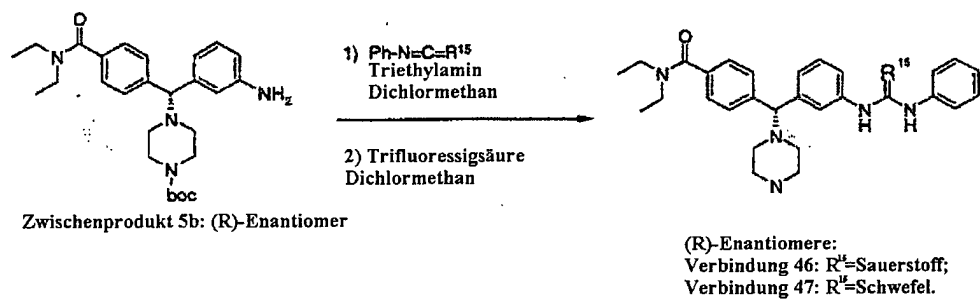
Schema 6



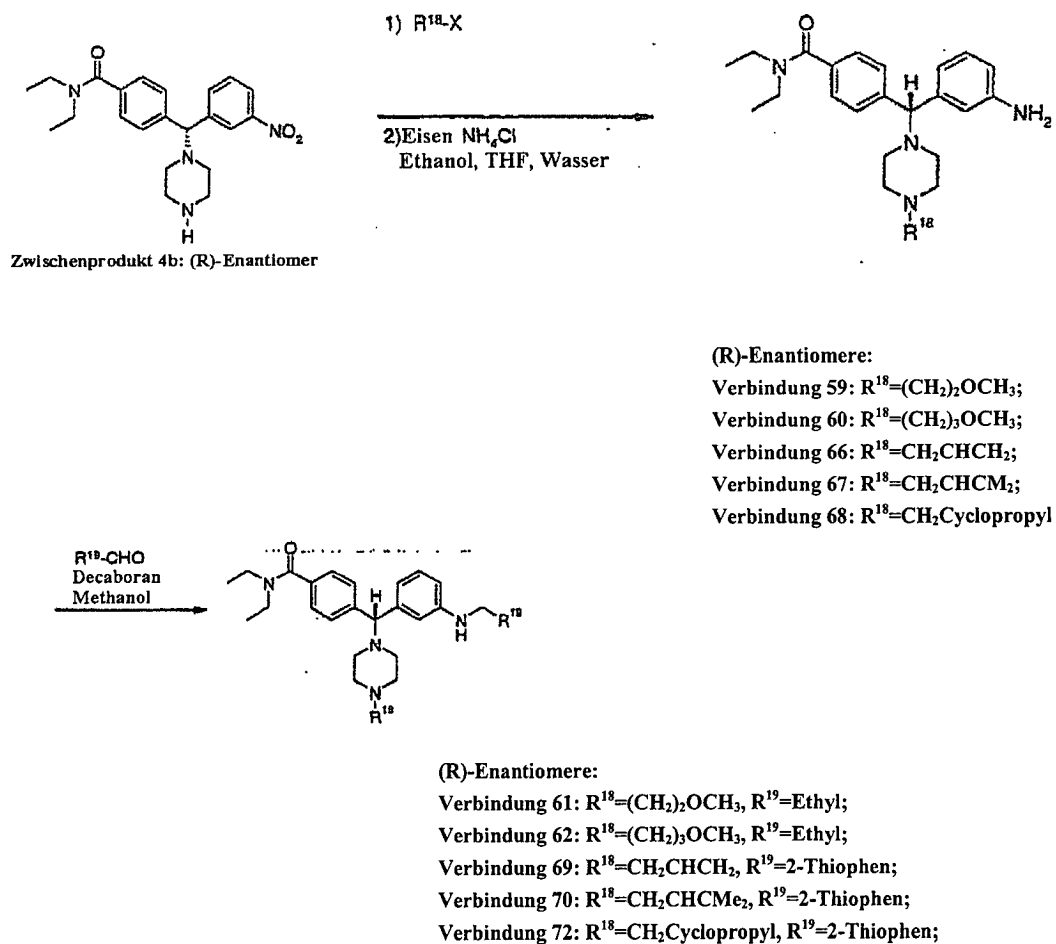
Schema 7



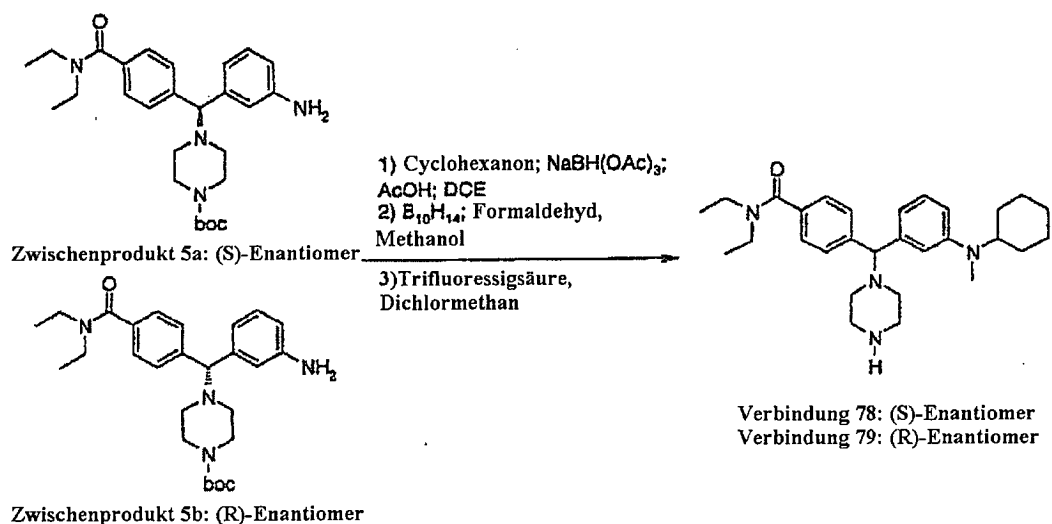
Schema 8



Schema 9



Schema 10



BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

[0102] Die erfindungsgemäßen Verbindungen erweisen sich als aktiv gegenüber δ -Rezeptoren in Warmblütern, z.B. dem Menschen. Insbesondere erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als wirksame δ -Rezeptor-Liganden. In-vitro-Assays, siehe unten, zeigen diese überraschenden Aktivitäten, insbesondere hinsichtlich Wirksamkeit und Wirkstärke der Agonisten, wie aus dem Rattenhirnfunktionsassay und/oder dem Funktionsassay mit dem humanen δ -Rezeptor (niedrig) ersichtlich ist. Dieses Merkmal kann mit der in-vivo-Wirkung in Zusammenhang stehen und muß nicht linear mit der Bindungsaffinität korrelieren. Bei diesen in-vitro-Assays wird eine Verbindung auf ihre Aktivität gegenüber δ -Rezeptoren getestet und der IC_{50} -Wert fest-

gestellt, wodurch sich die selektive Aktivität einer bestimmten Verbindung gegenüber δ -Rezeptoren bestimmen lässt. Im vorliegenden Zusammenhang bezieht sich der IC_{50} -Wert allgemein auf die Konzentration an Verbindung, bei der man eine 50%ige Verdrängung eines radioaktiven Standardliganden des δ -Rezeptors beobachtet.

[0103] Die Aktivitäten gegenüber κ - und μ -Rezeptoren werden ebenfalls in einem ähnlichen Assay gemessen.

In-vitro-Modell

Zellkultur

[0104] Humane 293S-Zellen, die klonierte humane μ -, δ und κ -Rezeptoren exprimierten und neomycinresistent sind, werden in Suspension bei 37°C und 5% CO_2 in Schüttelflaschen, die calciumfreies DMEM 10% FBS, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68 und 600 μ g/ml Geneticin enthalten, herangezogen.

[0105] Rattenhirne werden gewogen und mit eiskaltem PBS (mit 2,5 mM EDTA, pH-Wert 7,4) gewaschen. Die Hirne werden mit einem Polytron 30 Sekunden lang (Ratten) in eiskaltem Lysepuffer (50 mM Tris, pH-Wert 7,0, 2,5 mM EDTA, wobei unmittelbar vor der Verwendung aus einer 0,5 M Stammlösung in DMSO:Ethanol Phenylmethylsulfonylfluorid bis zu einer Konzentration von 0,5 mM zugesetzt wird) homogenisiert.

Membranzubereitung

[0106] Die Zellen werden pelletiert und in Lysepuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, wobei unmittelbar vor der Verwendung aus einer 0,1 M Stammlösung in Ethanol PMSF bis zu einer Konzentration von 0,1 mM zugesetzt wird) resuspendiert, 15 min auf Eis inkubiert und dann 30 s mit einem Polytron homogenisiert. Die Suspension wird bei 4°C 10 min lang bei 1000 g (max) zentrifugiert. Der Überstand wird auf Eis zurückgelegt, und die Pellets werden resuspendiert und wie oben zentrifugiert. Die Überstände aus beiden Zentrifugierungen werden vereinigt und 30 min bei 46.000 g (max) zentrifugiert. Die Pellets werden in kaltem Tris-Puffer (50 mM Tris/Cl, pH 7,0) resuspendiert und nochmals zentrifugiert. Die letztendlich erhaltenen Pellets werden in Membranpuffer (50 mM Tris, 0,32 M Saccharose, pH 7,0) resuspendiert. Aliquots (1 ml) in Polypropylenröhrchen werden in Trockeneis/Ethanol gefroren und bis zum Gebrauch bei -70°C aufbewahrt. Die Proteinkonzentrationen werden durch einen modifizierten Lowry-Assay mit Natriumdodecylsulfat bestimmt.

Bindungsassays

[0107] Die Membranen werden bei 37°C aufgetaut, auf Eis gekühlt, 3mal durch eine 25-G-Nadel gegeben und in Bindungspuffer (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, der nach dem Filtrieren durch einen 0,22- μ m-Filter bei 4°C aufbewahrt und dann frisch mit 5 μ g/ml Aprotinin, 10 μ M Bestatin und 10 μ M Diprotin A, ohne DDT, versetzt wurde) verdünnt. 100- μ l-Aliquots werden in eisgekühlte 12 \times 75-mm-Polypropylenröhrchen gegeben, die 100 μ l des entsprechenden Radioliganden und 100 μ l Testverbindung in verschiedenen Konzentrationen enthalten. Die Gesamtbindung (TB) und die nichtspezifische Bindung (NS) werden in Abwesenheit bzw. Gegenwart von 10 μ M Naloxon bestimmt. Die Röhrchen werden gevortext und 60–75 min bei 25°C inkubiert, woraufhin die Inhalte schnell vakuumfiltriert und mit etwa 12 ml/Röhrchen eiskaltem Waschpuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 3 mM $MgCl_2$) durch GF/B-Filter (Whatman), die wenigstens 2 h in 0,1% Polyethylenimin voreingeweicht wurden, gewaschen werden. Die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität (dpm) wird mit einem Beta-Zähler gemessen, nachdem die Filter wenigstens 12 h in Minivials mit 6–7 ml Szintillationsflüssigkeit eingeweicht worden waren. Wird der Assay in Platten mit 96 tiefen Vertiefungen durchgeführt, so erfolgt die Filtration durch in PEI eingeweichte Unifilter mit 96 Vertiefungen, die mit 3 \times 1 ml Waschpuffer gewaschen und 2 h bei 55°C in einem Ofen getrocknet wurden. Die Filterplatten werden nach Zugabe von 50 μ l MS-20-Szintillationsflüssigkeit/Vertiefung in einem TopCount (Packard) ausgezählt.

Funktionsassays

[0108] Die Agonistenaktivität der Verbindungen wird gemessen, indem man das Ausmaß bestimmt, zu dem der Komplex aus Verbindungen und Rezeptor die Bindung von GTP an die G-Proteine, an die die Rezeptoren gekoppelt sind, aktiviert. Beim GTP-Bindungsassay wird GTP[γ]³⁵S mit den Testverbindungen und den Membranen von HEK-293S-Zellen, die die klonierten humanen Opioidrezeptoren exprimieren, oder von homogenisiertem Ratten- und Mäusehirn kombiniert. Agonisten stimulieren die GTP[γ]³⁵S-Bindung in diesen Membranen. Die EC_{50} - und E_{max} -Werte der Verbindungen werden aus den Dosis-Reaktions-Kurven bestimmt. Mit dem

delta-Antagonisten Naltrindol werden Rechtsverschiebungen der Dosis-Reaktions-Kurve vorgenommen, wodurch verifiziert wird, daß die Agonistenaktivität über delta-Rezeptoren vermittelt wird. Bei den Funktionsassays mit dem humanen δ -Rezeptor wird die EC_{50} (niedrig) gemessen, wenn die im Assay verwendeten humanen δ -Rezeptoren im Vergleich zu den bei der Bestimmung der EC_{50} (hoch) verwendeten in geringerem Maße exprimiert wurden. Die E_{max} -Werte wurden bezogen auf den Standard- δ -Agonisten SNC80 bestimmt, d.h. mehr als 100% bedeutet eine Verbindung, die eine bessere Wirksamkeit hat als SNC80.

Vorschrift für Rattenhirn-GTP

[0109] Rattenhirnmembranen werden bei 37°C aufgetaut, dreimal durch eine 25-G-Nadel mit stumpfem Ende gegeben und mit GTPyS-Bindungspuffer (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, pH-Wert 7,4, frisch zugesetzt: 1 mM DTT, 0,1% BSA) verdünnt. 120 μ M GDP Ende wird Membranverdünnungen zugesetzt. EC_{50} und E_{max} der Verbindungen werden aus aus 10 Punkten erstellten Dosis-Reaktions-Kurven abgeleitet, die in 300 μ l mit der entsprechenden Menge an Membranprotein (20 μ g/Vertiefung) und 100.000–130.000 dpm GTPy ^{35}S pro Vertiefung (0,11–0,14 nM) aufgenommen wurden. Der Bindungsgrundwert und der Bindungswert bei maximaler Stimulierung werden in Abwesenheit und Gegenwart von 3 μ M SNC-80 bestimmt.

Datenanalyse

[0110] Die spezifische Bindung (SB) wurde als TB-NS berechnet, und die SB in Gegenwart von verschiedenen Testverbindungen wurde in Prozent der Kontroll-SB ausgedrückt. Die IC_{50} -Werte und Hill-Koeffizienten (n_H) für Liganden beim Verdrängen von spezifisch gebundenen Radioliganden wurden aus Logit-Auftragungen oder mittels Kurvenanpassungsprogrammen wie Ligand, GraphPad Prism, Sigma-Plot oder ReceptorFit berechnet. Die K_i -Werte wurden aus der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet. Für Liganden, die in wenigstens drei Verdrängungskurven getestet wurden, wurden Mittelwerte \pm Standardabweichung von IC_{50} , K_i und n_H angegeben.

[0111] Auf Basis der obigen Testvorschriften wurde gefunden, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und einige der zu ihrer Herstellung verwendeten Zwischenprodukte gegenüber humanen δ -Rezeptoren aktiv sind. Im allgemeinen liegt der IC_{50} -Wert für humane δ -Rezeptoren für die meisten Verbindungen der vorliegenden Erfindung im Bereich von 0,15 nM–30,4 nM, wobei der Durchschnittswert 2,30 nM beträgt. Die EC_{50} - und $\%E_{max}$ -Werte gegenüber humanen δ -Rezeptoren liegen für diese Verbindungen im allgemeinen im Bereich von 2,4 nM–2325 nM beziehungsweise 60–114. Die IC_{50} -Werte für humane κ - und μ -Rezeptoren für diese Verbindungen liegen im allgemeinen im Bereich von 329 nM–8457 nM beziehungsweise 16 nM–9560 nM.

Rezeptorsättigungsexperimente

[0112] Die K_d -Werte für die Radioliganden werden bestimmt, indem man die Bindungsassays an Zellmembranen mit den entsprechenden Radioliganden in Konzentrationen im Bereich des 0,2- bis 5fachen (bis zum 10fachen, wenn dies die erforderlichen Mengen an Radioligand zuließen) des geschätzten K_d durchführt. Die spezifische Bindung des Radioliganden wird in pmol/mg Membranprotein ausgedrückt. K_d - und B_{max} -Werte der einzelnen Experimente werden aus nichtlinearen Anpassungen von spezifisch gebundenem (B) im Vergleich zu nM an freiem (F) Radioliganden der einzelnen gemäß einem Ein-Bindungsstellen-Modell erhalten.

Bestimmung der Mechanoallodynie mit dem Von-Frey-Test

[0113] Der Test wird zwischen 08:00 und 16:00 Uhr unter Anwendung der von Chaplan et al. (1994) beschriebenen Methode durchgeführt. Ratten werden in Käfige aus Plexiglas auf einen Boden aus Drahtnetz, der Zugang zu der Pfote erlaubte, gesetzt, woraufhin sich die Tiere 10–15 min eingewöhnen konnten. Bei der getesteten Region handelt es sich um die Mitte der Sohle der linken Hinterpfote, wodurch die weniger empfindlichen Fußballen vermieden wurden. Die Pfote wird mit einer Reihe von 8 Von-Frey-Haaren mit logarithmisch zunehmender Steifheit (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, und 15,14 Gramm, Stoelting, III., USA) berührt. Das Von-Frey-Haar wird von der Unterseite des Bodennetzes senkrecht zur Oberfläche der Sohle herangeführt, mit einer Kraft, die so stark war, daß es gegen die Pfote zu einer leichten Verbiegung kam, und ungefähr 6–8 Sekunden gehalten. Eine positive Reaktion wird festgehalten, wenn die Pfote ruckartig zurückgezogen wurde. Ein Zucken während des Entfernens des Haars wird ebenfalls als positive Reaktion gewertet. Ein Umherwandern wird als zweideutige Reaktion betrachtet, und in diesen Fällen wird der Stimulus wiederholt.

Testverfahren

[0114] In der mit FCA behandelten Gruppe werden die Tiere am Tag 1 nach der Operation getestet. Die Schwelle, bei der es bei 50% zu einem Zurückziehen kam, wird mit der Up-Down-Methode von Dixon (1980) bestimmt. Der Test wird mit dem 2,04-g-Haar aus der Mitte der Reihe begonnen. Die Stimuli werden in jedem Fall in einer aufeinanderfolgenden Weise präsentiert, gleich ob ansteigend oder absteigend. Kommt es bei dem zunächst ausgewählten Haar nicht zu einer Reaktion, bei der die Pfote zurückgezogen wird, so wird ein stärkerer Stimulus präsentiert; wird die Pfote zurückgezogen, so wird der nächstschwächere Stimulus gewählt. Für eine optimale Schwellenwertberechnung mittels dieser Methode sind 6 Reaktionen in unmittelbarer Nähe des 50%-Schwellenwerts erforderlich, wobei mit dem Zählen dieser 6 Reaktionen begonnen wird, wenn die erste Reaktionsveränderung auftritt, z.B. wenn der Schwellenwert das erste Mal überschritten wird. In Fällen, bei denen die Schwellenwerte außerhalb des Stimulusbereichs fallen, werden Werte von 15,14 (normale Empfindlichkeit) beziehungsweise 0,41 (maximal allodyn) zugeordnet. Das so erhaltene Muster an positiven und negativen Reaktionen wird tabellarisch erfaßt, wobei X = kein Zurückziehen, O = Zurückziehen ist, und der Schwellenwert, bei dem es bei 50% zu einem Zurückziehen kam, wird mit der Formel:

$$50\% \text{ g Schwelle} = 10^{(X_f + k\delta)/10.000}$$

interpoliert, mit X_f = Wert des letzten verwendeten Von-Frey-Haars (log-Einheiten); k = Tabellenwert (aus Chaplan et al. (1994)) für das Muster von positiven/negativen Reaktionen; und δ = mittlerer Unterschied zwischen Stimuli (log-Einheiten). Hier ist $\delta = 0,224$.

[0115] Die Von-Frey-Schwellenwerte werden gemäß Chaplan et al., 1994, in Prozent der maximal erzielbaren Wirkung (% MPE (maximum possible effect)) umgerechnet. Zur Berechnung von % MPE wird die folgende Gleichung angewendet:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Schwellenwert bei Behandlung mit Arzneimittel (g)} - \text{Allodynie-Schwellenwert (g)}}{\text{Kontroll-Schwellenwert (g)} - \text{Allodynie-Schwellenwert (g)}} \times 100$$

Verabreichung von Testsubstanz

[0116] Vor dem Von-Frey-Test wird den Ratten eine Testsubstanz injiziert (subkutan, intraperitoneal, intravenös oder oral); die Zeitspanne zwischen der Verabreichung der Testverbindung und dem Von-Frey-Test richtet sich nach der Art der Testverbindung.

Krümmungstest

[0117] Bei intraperitonealer Verabreichung an Mäuse löst Essigsäure Kontraktionen in der Bauchgegend aus. Die Mäuse strecken dann ihren Körper auf eine typische Weise. Werden analgetische Arzneimittel verabreicht, so wird diese beschriebene Bewegung weniger häufig beobachtet, und das Arzneimittel wird als potentieller guter Kandidat ausgewählt.

[0118] Als vollständiger und typischer Krümmungsreflex werden nur die betrachtet, bei denen die folgenden Elemente vorhanden sind: Das Tier befindet sich nicht in Bewegung; der untere Rücken ist leicht durchgedrückt; von beiden Pfoten sind die Sohlen zu sehen. In diesem Test zeigten die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine signifikante Inhibierung der Krümmungsreaktionen nach Verabreichung einer oralen Dosis von 1–100 µmol/kg.

(i) Zubereitung der Lösungen

Essigsäure (AcOH): 120 µl Essigsäure werden zu 19,88 ml destilliertem Wasser gegeben, so daß man ein Endvolumen von 20 ml mit einer Endkonzentration von 0,6% AcOH erhält. Die Lösung wird dann gemischt (Vortex) und ist fertig für die Injektion.

Verbindung (Arzneimittel): Die einzelnen Verbindungen werden hergestellt und nach Standardvorschriften in dem am besten geeigneten Vehikel gelöst.

(ii) Verabreichung der Lösungen

[0119] Die Verbindung (das Arzneimittel) wird 20, 30 oder 40 Minuten (entsprechend der Klasse der Verbin-

und ihren Eigenschaften) vor dem Test oral, intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) in einer Dosis von 10 ml/kg (unter Beachtung des durchschnittlichen Körpergewichts der Mäuse) verabreicht. Bei zentraler Verabreichung der Verbindung: Ein Volumen von 5 µl wird intraventrikulär (i.c.v.) oder intrathekal (i.t.) verabreicht.

[0120] Die AcOH wird unmittelbar vor dem Test an zwei Stellen in einer Dosis von 10 ml/kg (wobei das durchschnittliche Körpergewicht der Mäuse beachtet wird) intraperitoneal (i.p.) verabreicht.

(iii) Test

[0121] Das Tier (Maus) wird über einen Zeitraum von 20 Minuten beobachtet, und die Anzahl an Ereignissen (Krümmungsreflexen) wird aufgezeichnet und am Ende des Experiments zusammengestellt. Die Mäuse werden einzeln in „Schuhkarton“-Käfigen mit Kontaktstreu gehalten. Gewöhnlich werden insgesamt 4 Mäuse gleichzeitig beobachtet: eine zur Kontrolle und drei, denen Arzneimittel verabreicht worden ist.

[0122] Was Angstzustände und Indikationen, die Angstzuständen ähnlich sind, betrifft, so wurde die Wirksamkeit durch den Geller-Seifter-Konflikttest an Ratten bestätigt.

[0123] Was die Indikation von funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems betrifft, so läßt sich die Wirksamkeit durch den von Coutinho SV et al. in American Journal of Physiology – Gastrointestinal & Liver Physiology 282(2):G307–16, Feb. 2002, beschriebenen Assay an Ratten bestätigen.

ZUSÄTZLICHE VORSCHRIFTEN FÜR IN-VIVO-TESTS

Versuchstiere und Unterbringung

[0124] Naive männliche Sprague-Dawley-Ratten (175–200 g) werden in 5er-Gruppen in einem Raum mit kontrollierter Temperatur (22°C, 40–70% Feuchtigkeit, 12 Stunden Licht/Dunkel) untergebracht. Die Experimente werden während der Lichtphase des Zyklus durchgeführt. Die Tiere bekommen Futter und Wasser ad libitum und werden unmittelbar nach der Datenaufnahme getötet.

Probe

[0125] Beim Testen der Verbindungen (Arzneimittel) werden Gruppen von Ratten mitgetestet, die nicht behandelt wurden, und andere, die mit E. coli-Lipopolysaccharid (LPS) behandelt wurden. Beim Experiment mit den LPS-behandelten Tieren wird vier Gruppen LPS injiziert, eine der vier Gruppen wird dann mit Vehikel behandelt, während den anderen drei Gruppen das Arzneimittel mit seinem Vehikel injiziert wird. Ein zweiter Satz Experimente wird mit fünf Gruppen Ratten durchgeführt, die alle jeweils keine LPS-Behandlung erfahren. Die naive Gruppe erhält weder Verbindung (Arzneimittel) noch Vehikel, die anderen vier Gruppen werden mit Vehikel mit oder ohne Arzneimittel behandelt. Diese Tests werden zur Bestimmung der anxiolytischen oder sedativen Wirkungen der Arzneimittel, die zu einer USV-Senkung beitragen können, durchgeführt.

Verabreichung von LPS

[0126] Vor der Behandlung haben die Ratten die Möglichkeit, sich 15–20 min mit dem Experimentallabor vertraut zu machen. Durch Verabreichung von LPS (Endotoxin des gram-negativen E. coli-Bakteriums mit dem Serotyp 0111:B4, Sigma) wird eine Entzündung induziert. Das LPS (2,4 µg) wird intracerebroventrikulär (i.c.v.) in einem Volumen von 10 µl unter Anwendung von stereotaxischen chirurgischen Standardverfahren mit Isofluran-Narkose injiziert. Die Haut zwischen den Ohren wird zum Rücken hin zurückgeschoben, und mit einem Schnitt von etwa 1 cm in Längsrichtung wird die Schädeloberfläche freigelegt. Die Punktionsstelle ist durch die folgenden Koordinaten festgelegt: 0,8 mm hinter dem Bregma, 1,5 mm seitlich (links) von der Lambda (Sagittalnaht) und 5 mm unter der Schädeloberfläche (vertikal) im lateralen Ventrikel. Das LPS wird mit einer sterilen Nadel aus Edelstahl (26-G 3/8) mit einer Länge von 5 mm, die über einen Polyethylenschlauch (PE20; 10–15 cm) an einer Hamilton-Spritze befestigt ist, injiziert. Ein aus einer abgeschnittenen Nadel (20-G) angefertigter 4-mm-Stopring wird über die 26-G-Nadel geschoben und mit Silikonkleber an dieser befestigt, so daß man die gewünschte Tiefe von 5 mm erhält.

[0127] Nach der Injektion von LPS verbleibt die Nadel noch weitere 10 s in Position, damit die Verbindung wegdiffundieren kann, und wird dann entfernt. Der Einschnitt wird verschlossen und die Ratte wird in ihren ursprünglichen Käfig zurückgesetzt, wo sie sich vor dem Test mindestens 3,5 h ausruhen darf.

Experimentelle Anordnung für die Luftstoß-Stimulierung

[0128] Nach der LPS-Injektion und der Verabreichung von Verbindung (Arzneimittel) verbleiben die Ratten im Experimentallabor. Für den Test werden alle Ratten aus dem Labor herausgenommen. Jeweils eine Ratte zur Zeit wird im Testlabor in einen durchsichtigen Kasten ($9 \times 9 \times 18$ cm) gesetzt, der dann in eine schallgedämpfte, belüftete Kammer mit den Abmessungen $62(B) \times 35(T) \times 46(H)$ cm (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc) gegeben wird. Die Verabreichung von Luftstößen mittels einer Luftausstoßdüse von 0,32 cm wird durch ein System (Air-Stim, San Diego Instruments) gesteuert, das dazu in der Lage ist, Luftstöße einer festgelegten Dauer (0,2 s) und Intensität mit einer Frequenz von 1 Stoß alle 10 s zu verabreichen. Es werden maximal 10 Stöße verabreicht, oder bis es zu einer Lautäußerung kommt, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Aufnahme beginnt mit dem ersten Luftstoß.

Experimentelle Anordnung für die Ultraschallaufnahme

[0129] Die Lautäußerungen werden 10 Minuten lang mit Mikrofonen (G.R.A.S. Sound and Vibrations, Vedbaek, Dänemark), die sich in den Kammern befinden und über LMS-Software (LMS CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan, USA) gesteuert werden, aufgenommen. Die Frequenzen zwischen 0 und 32.000 Hz werden mit der gleichen Software aufgenommen, gespeichert und analysiert (LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor und UPA (User Programming and Analysis)).

Verbindungen (Arzneimittel)

[0130] Alle Verbindungen (Arzneimittel) sind auf einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 eingestellt und werden in einem Volumen von 4 ml/kg verabreicht. Nach der Verabreichung der Verbindung (des Arzneimittels) werden die Tiere bis zum Zeitpunkt des Tests in ihre ursprünglichen Käfige zurückgesetzt.

Analyse

[0131] Die Aufnahme wird zum Filtern (zwischen 20–24 kHz) und zur Berechnung der interessanten Parameter einer Reihe von statistischen Analysen und Fourieranalysen unterzogen. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die statistische Signifikanz wird mit dem T-Test zum Vergleich von naiven und mit LPS behandelten Ratten und mit dem Einweg-ANOVA-Test und einem darauf folgenden multiplen Dunnett-Vergleichstest (post-hoc) auf die Wirksamkeit des Arzneimittels untersucht. Ein Unterschied zwischen einzelnen Gruppen wird als signifikant betrachtet, wenn der minimale p-Wert $\leq 0,05$ beträgt. Die Experimente werden wenigstens zweimal wiederholt.

BEISPIELE

[0132] Die Erfindung wird weiter ausführlicher durch die folgenden Beispiele beschrieben, in denen Verfahren beschrieben werden, nach denen sich die Verbindungen der vorliegenden Erfindung herstellen, aufreinigen, analysieren und biologisch untersuchen lassen, die jedoch nicht als die Erfindung einschränkend aufzufassen sind.

ZWISCHENPRODUKT 1: 4-Iod-N,N-diethylbenzamid

[0133] Eine Mischung von 4-Iodobenzoylchlorid (75 g) in 500 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0°C mit einer Mischung von Et_3N (50 ml) und Et_2NH (100 ml) versetzt. Nach der Zugabe wurde die auf diese Weise erhaltene Reaktionsmischung im Verlauf von 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und dann mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Der organische Extrakt wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde aus heißem Hexan umkristallisiert, wodurch man 80 g an ZWISCHENPRODUKT 1 erhielt.

ZWISCHENPRODUKT 2: 4-[Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl]-N,N-diethylbenzamid

[0134] N,N-Diethyl-4-iodbenzamid (5,0 g, 16 mmol) wurde in THF (150 ml) gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre auf -78°C abgekühlt. n-BuLi (15 ml, 1,07 M Lösung in Hexan, 16 mmol) wurde im Verlauf von 10 min tropfenweise bei -65 bis -78°C zugesetzt. Die Lösung wurde dann bei -78°C mit einer Kanüle zu 3-Nitrobenzaldehyd (2,4 g, 16 mmol) in Toluol/THF (ungefähr 1:1, 100 ml) gegeben. Nach 30 min wurde NH_4Cl (aq.) zugesetzt. Nach Einengen im Vakuum, Extrahieren mit EtOAc/Wasser, Trocknen (MgSO_4) und Eindampfen der organischen Phase wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (0–75% EtOAc/Heptan) aufgereinigt, wodurch man ZWISCHENPRODUKT 2 (2,6 g, 50%) erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,0–1,3 (m, 6H), 3,2,

3,5 (2m, 4H), 5,90 (s, 1H), 7,30–7,40 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,28 (m, 1H).

ZWISCHENPRODUKT 3: N,N-Diethyl-4-[(3-nitrophenyl)(1-piperazinyl)methyl]benzamid

[0135] Eine Lösung von Alkohol ZWISCHENPRODUKT 2 (10,01 g, 30,5 mmol) in Dichlormethan (200 ml) wurde mit Thionylbromid (2,58 ml, 33,6 mmol) versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen (100 ml), und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt.

[0136] Das rohe Benzylbromid wurde in Acetonitril (350 ml) gelöst und mit Piperazin (10,5 g, 122 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde eine Stunde lang auf 65°C erhitzt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchloridlösung/Essigsäureethylester gewaschen, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt, wodurch man racemisches ZWISCHENPRODUKT 3 erhielt.

ZWISCHENPRODUKT 4a: Enantiomerenreines N,N-Diethyl-4-[(S)-(3-nitrophenyl)(1-piperazinyl)methyl]benzamid und 4b: enantiomerenreines N,N-Diethyl-4-[(R)-(3-nitrophenyl)(1-piperazinyl)methyl]benzamid

[0137] Racemisches ZWISCHENPRODUKT 3 wird einer optischen Trennung unterzogen, wodurch man enantiomerenreines ZWISCHENPRODUKT 4a und 4b wie folgt erhielt:

Das ZWISCHENPRODUKT 3 wurde in Ethanol (150 ml) gelöst und mit Di-p-toluoyl-D-weinsäure (11,79 g, 1 Äquivalent) versetzt. Das Produkt fiel im Verlauf von 12 Stunden aus. Der Feststoff wurde abfiltriert und bei Rückfluß wieder in Ethanol gelöst, bis der gesamte Feststoff in Lösung gegangen war (ungefähr 1200 ml Ethanol). Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und nochmals umkristallisiert. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Natronlauge (2 M) behandelt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der organische Extrakt wurde dann getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt, wodurch man 1,986 g enantiomerenreines ZWISCHENPRODUKT 4b erhielt. Dieses ZWISCHENPRODUKT 4b hat eine negative optische Rotation. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 2,91 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,23 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 4,38 (s, 1H), 7,31–7,33 (m, 2H), 7,41–7,43 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75–7,79 (m, 1H), 8,06–8,09 (m, 1H), 8,30–8,32 (m, 1H).

ZWISCHENPRODUKT 4b: Enantiomerenreines N,N-Diethyl-4-[(S)-(3-nitrophenyl)(1-piperazinyl)methyl]benzamid und 4b

[0138] Das (S)-Enantiomer ZWISCHENPRODUKT 4a läßt sich erhalten, indem man die obige Vorschrift zur optischen Trennung mit Di-p-toluoyl-L-weinsäure durchführt.

[0139] Die chirale Reinheit wurde durch HPLC unter Anwendung der folgenden Bedingungen bestimmt: Chiralpack AD-Säule (Daicel Chemical Industries); Fließgeschwindigkeit 1 ml/Minute; Laufzeit 30 Minuten bei 25°C; isokratisch 15% Ethanol 85% Hexan.

ZWISCHENPRODUKT 5a oder 5b: 4-((3-Aminophenyl){4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)methyl)piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0140] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 4a oder 4b (300 mg) in Dioxan (40 ml) wurde mit Di-tert.-butyldicarbonat (247 g; 1,5 Äq.) versetzt. Natriumcarbonat (119 g; 1,5 Äq.) wurde in Wasser (15 ml) gelöst und dann zu der Dioxanlösung gegeben. Nach 12 Stunden wurde die Lösung eingeeengt und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wäßrige Lösung wurde mit drei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem weißen Schaum eingeeengt. Ohne weitere Aufreinigung wurde der Schaum dann in einer Mischung aus Ethanol, Tetrahydrofuran, Wasser und gesättigter Ammoniumchloridlösung (15 ml; Verhältnis 4:2:1:1 v/v) gelöst. Eisengranulat (422 g; 10 Äq.) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde 1,5 Stunden lang auf 90°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde abgekühlt, über Celite filtriert und eingeeengt. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zugesetzt, die wäßrige Lösung wurde mit drei Portionen Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, was ZWISCHENPRODUKT 5a bzw. 5b als einen weißen Schaum lieferte. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung verwendet werden. (92–99% Ausbeute),

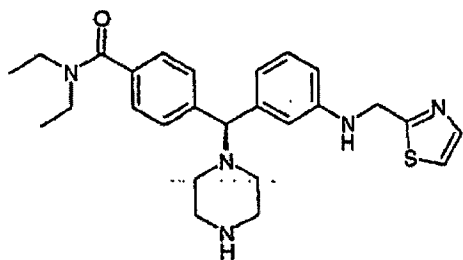
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1,06–1,16 (m, 3H), 1,17–1,26 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,28–2,39 (m, 4H), 3,20–3,31 (br s, 2H), 3,37–3,44 (br s, 2H), 3,48–3,58 (br s, 2H), 3,60–3,70 (br s, 2H), 4,12 (s, 1H), 6,51–6,55 (m, 1H), 6,72 (t, $J = 2,13$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,17$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,46$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H)

ZWISCHENPRODUKT 6a 4-((R)-(3-Anilinophenyl){4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)methyl}piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester oder 6b 4-((R)-(3-Anilinophenyl){4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)methyl}piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0141] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a bzw. 5b (325 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit Brombenzol (94 μl ; 1,3 Äq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (93 g; 1,4 Äq.) und BINAP (34 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reine Fraktion wurde gesammelt und zu einem gelben Schaum eingeengt (338 g; 89% Ausbeute).

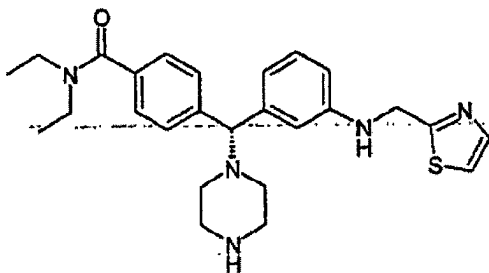
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1,07 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,83$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,28–2,39 (m, 4H), 3,20–3,31 (br s, 2H), 3,20–3,27 (m, 2H), 3,37–3,43 (m, 4H), 3,45–3,53 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (tt, $J = 7,35, 1,15$ Hz, 1H), 6,84–6,88 (m, 2H), 6,95–6,99 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,13–7,19 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H).

VERBINDUNG 1: N,N-Diethyl-4-((S)piperazin-1-yl{3-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl)benzamid



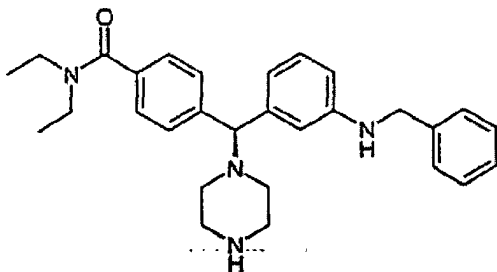
[0142] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (477 mg) in 1,2-Dichlorethan (15 ml) wurde mit 2-Thiazolcarboxaldehyd (179 μl ; 2 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (432 g; 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 24 Stunden wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (15 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1,5 ml) versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht rühren gelassen. Die Lösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 5% Methanol, 1% Ammoniumhydroxid in Dichlormethan ansteigend auf 15% Methanol, 1,5% Ammoniumhydroxid in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Das erhaltene Produkt wurde weiter durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 55% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 1 (162 mg, 20% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (br s, 1H), 1,2 (br s, 1H), 2,55 (br s, 4H), 3,09–3,31 (m, 6H), 3,49 (br s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,5 (d, $J = 8,51$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (t, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,40–7,47 (m, 3H), 7,73 (s, 1H). Gefunden: C, 53,09; H, 5,52; N, 10,07. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{OS} \times 1,6 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,8 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 53,10 H, 5,52; N, 10,60%.

VERBINDUNG 2: N,N-Diethyl-4-((R)-piperazin-1-yl){3-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid



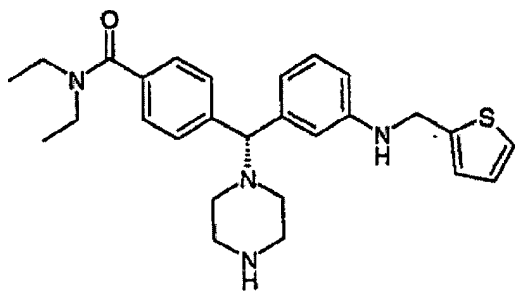
[0143] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (167 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit 2-Thiazolcarboxaldehyd (62 µl; 2 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (152 g; 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt. Nach 18 Stunden wurde die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 50% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 2 (90 mg, 31% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,07 (br s, 1H), 1,2 (br s, 1H), 2,55 (br s, 4H), 3,09–3,31 (m, 6H), 3,49 (br s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,5 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,40–7,47 (m, 3H), 7,73 (s, 1H). Gefunden: C, 48,90; H, 5,12 N, 9,13. C₂₆H₃₃N₅OS × 2,4 CF₃CO₂H × 1,1 H₂O erfordert C, 48,86 H, 5,01; N, 9,25%. [α]_D²⁰ = –23,68 deg [c 0,625, MeOH].

VERBINDUNG 3: 4-[(S)-[3-(Benzylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



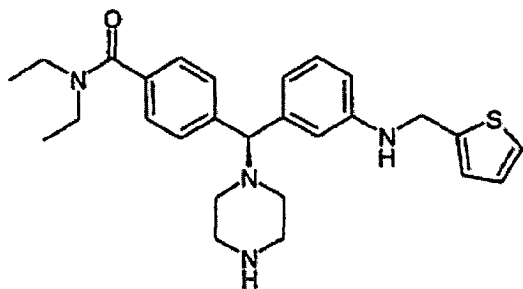
[0144] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (176 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit Benzaldehyd (77 µl; 2 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (159 g; 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt. Nach 18 Stunden wurde die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 50% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 3 (127 mg, 42% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,53 (br s, 4H), 3,13 (q, J = 5,1 Hz, 4H), 3,20–3,25 (m, 2H), 3,45–3,51 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,73–6,78 (m, 1H), 6,85–6,93 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23–7,33 (m, 7H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Gefunden: C, 53,88; H, 5,25; N, 7,40. C₂₉H₃₆N₄O × 2,6 CF₃CO₂H × 0,5 H₂O erfordert C, 53,90; H, 5,24; N, 7,35%. [α]_D²⁰ = +25,74 deg [c 0,672, MeOH].

VERBINDUNG 4: N,N-Diethyl-4-((R)-piperazin-1-yl{3-[(thien-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl)benzamid



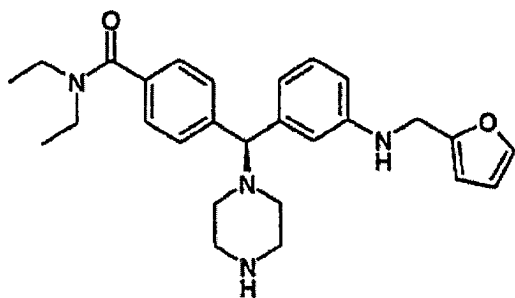
[0145] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (158 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit 2-Thiophencarboxaldehyd (63 µl; 2 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (144 g; 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt. Nach 18 Stunden wurde die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 50% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 4 (62 mg, 12% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,51–2,61 (m, 4H), 3,13–3,18 (m, 4H), 3,19–3,25 (m, 2H), 3,45–3,52 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,62 (ddd, J = 8,14, 2,26, 0,94 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,16 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,03, 3,45 Hz, 1H), 6,95–6,98 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,03, 1,15 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Gefunden: C, 53,07; H, 5,26; N, 8,22. C₂₇H₃₄N₄OS × 2,0 CF₃CO₂H × 0,6 H₂O erfordert C, 53,08; H, 5,35 N, 7,39%. [α]_D²⁰ = –27,71 deg [c 0,635, MeOH].

VERBINDUNG 5: N,N-Diethyl-4-((S)-piperazin-1-yl{3-[(thien-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl)benzamid



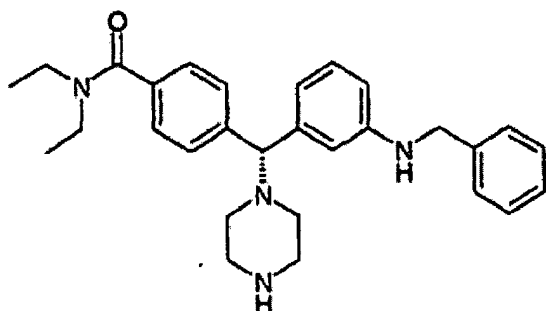
[0146] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (150 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit 2-Thiophencarboxaldehyd (33 µl; 1,1 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (74 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie mit einem Gradienten von 5% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 5 (118 mg, 46% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,51–2,61 (m, 4H), 3,13–3,18 (m, 4H), 3,19–3,25 (m, 2H), 3,45–3,52 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,62 (ddd, J = 8,14, 2,26, 0,94 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,16 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,03, 3,45 Hz, 1H), 6,95–6,98 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,03, 1,15 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Gefunden: C, 48,42; H, 4,70; N, 6,91. C₂₇H₃₄N₄OS × 3,0 CF₃CO₂H × 0,8 H₂O erfordert C, 48,39 H, 4,75; N, 6,84%. [α]_D = +21,30 deg [c 0,784, MeOH].

VERBINDUNG 6: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(2-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



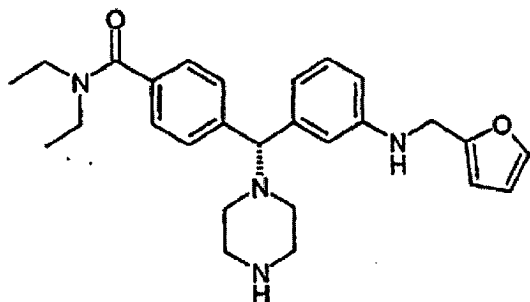
[0147] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (150 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit 2-Furaldehyd (29 μ l; 1,1 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (74 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 6 (82 mg, 33% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,09 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 2,58–2,65 (m, 4H), 3,19–3,26 (m, 6H), 3,51 (q, $J = 7,50$ Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 6,31–6,34 (m, 1H), 6,75–6,79 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,42$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H). Gefunden: C, 51,70; H, 5,20; N, 7,53. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \times 2,5 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,6 \text{ H}_2\text{O} \times 0,1 \text{ CH}_3\text{OH}$ erfordert C, 51,71; H, 5,15; N, 7,51%. $[\alpha]_{\text{D}} = +14,72$ deg [c 0,679, MeOH].

VERBINDUNG 7: 4-[(R)-[3-(Benzylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



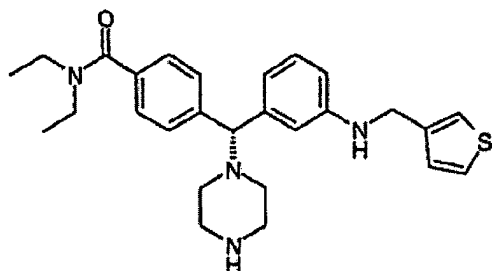
[0148] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (90 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit Benzaldehyd (21 μ l; 1,1 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (45 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 7 (48 mg, 31% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,53 (br s, 4H), 3,13 (q, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,20–3,25 (m, 2H), 3,45–3,51 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,73–6,78 (m, 1H), 6,85–6,93 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23–7,33 (m, 7H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). Gefunden: C, 58,49; H, 5,69; N, 8,58. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 1,8 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 58,52; H, 5,82; N, 8,37%. $[\alpha]_{\text{D}} = -32,24$ deg [c 0,943, MeOH].

VERBINDUNG 8: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



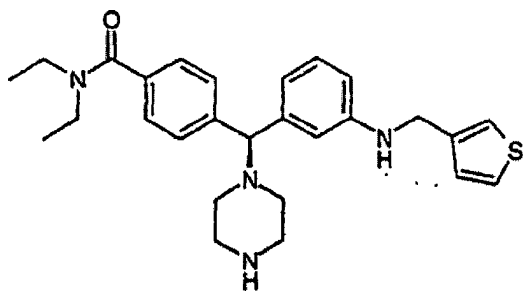
[0149] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (90 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit 2-Furaldehyd (18 µl; 1,1 Äq.) und Natriumtriacetoxymborhydrid (45 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 8 (35 mg, 31 % Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; HNMR (400 MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,58–2,65 (m, 4H), 3,19–3,26 (m, 6H), 3,51 (q, J = 7,50 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,23 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 6,31–6,34 (m, 1H), 6,75–6,79 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Gefunden: C, 48,96; H, 4,90; N, 7,02. C₂₇H₃₄N₄O₂ × 3,0 CF₃CO₂H × 1,1 H₂O erfordert C, 49,03; H, 4,89; N, 6,93%. [α]_D = –12,55 deg [c 10,02, MeOH].

VERBINDUNG 9: N,N-Diethyl-4-((R)-piperazin-1-yl{3-[(thien-3-ylmethyl)amino]phenyl)methyl)benzamid



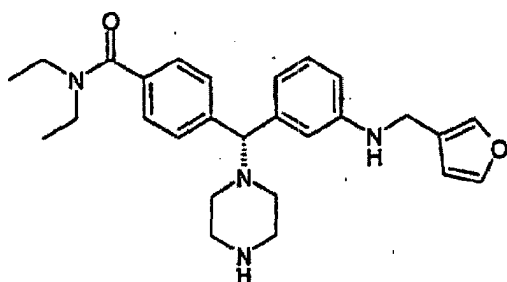
[0150] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (90 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit 3-Thiophen-carboxaldehyd (19 µl; 1,1 Äq.) und Natriumtriacetoxymborhydrid (45 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 9 (44 mg, 28% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 2,53–2,61 (m, 4H), 3,17–3,27 (m, 6H), 3,47–3,55 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,83–6,89 (m, 1H), 6,98–7,08 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,22–7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 4,67, 3,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Gefunden: C, 51,83; H, 5,14; N, 7,78. C₂₇H₃₄N₄OS × 2, CF₃CO₂H × 0,8 H₂O erfordert C, 51,81; H, 5,23; N, 7,70%. [α]_D = –20,06 deg [c 0,708, MeOH].

VERBINDUNG 10: N,N-Diethyl-4-((S)-piperazin-1-yl{3-[(thien-3-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid



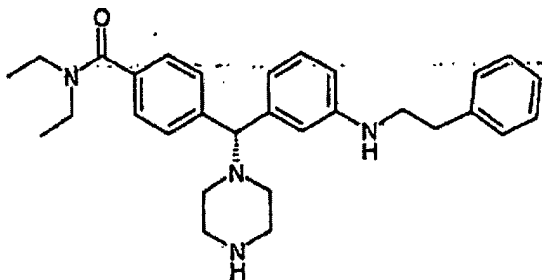
[0151] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (168 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit 3-Thiophen-carboxaldehyd (34 µl; 1,1 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (82 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 10 (69 mg, 24% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 2,53–2,61 (m, 4H), 3,17–3,27 (m, 6H), 3,47–3,55 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,83–6,89 (m, 1H), 6,98–7,08 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,22–7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 4,67, 3,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Gefunden: C, 49,26; H, 4,84; N, 7,24. C₂₇H₃₄N₄OS × 2,8 CF₃CO₂H × 0,7 H₂O erfordert C, 49,28; H, 4,85; N, 7,05%. [α]_D²⁰ = +13,98 deg [c 0,615, MeOH].

VERBINDUNG 11: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(3-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



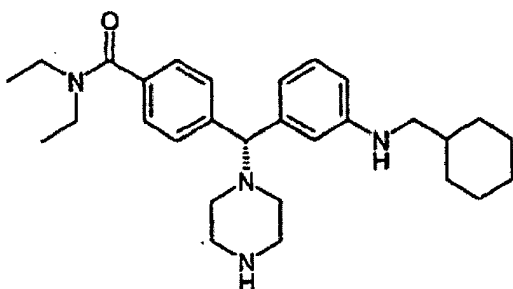
[0152] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (168 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit 3-Furaldehyd (34 µl; 1,1 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (82 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 11 (34 mg, 11% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,09 (t, J = 6,66 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,60 Hz, 3H), 2,55–2,66 (m, 4H), 3,15–3,27 (m, 6H), 3,47–3,55 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 6,37–6,39 (m, 1H), 6,64–6,68 (m, 1H), 6,81–6,87 (m, 3H), 7,11 (t, J = 7,65 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,65 Hz, 2H), 7,38–7,43 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,98 Hz, 2H). Gefunden: C, 56,40; H, 5,39; N, 8,75. C₂₇H₃₄N₄O₂ × 1,8 CF₃CO₂H × 1,0 H₂O erfordert C, 56,38; H, 5,54; N, 8,60%. [α]_D²⁰ = –12,24 deg [c 0,580, MeOH].

VERBINDUNG 12: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-phenylethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



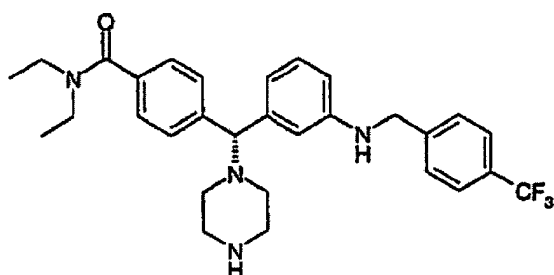
[0153] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (70 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit Phenylacetaldehyd (253 μ l/0,65 M in DCE; 1,1 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (35 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 12 (23 mg, 11% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 7,27$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 6,66$ Hz, 3H), 2,60–2,69 (m, 4H), 2,85 (t, $J = 7,27$ Hz, 2H), 3,20–3,26 (m, 6H), 3,35 (t, $J = 6,96$ Hz, 2H), 3,46–3,54 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 6,66–6,70 (m, 1H), 6,87–6,92 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,17$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,17$ Hz). Gefunden: C, 58,72; H, 5,79; N, 8,25. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \times 1,9 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 58,76; H, 5,88; N, 8,11%. $[\alpha]_{\text{D}} = -1$ deg [c 0,571, MeOH].

VERBINDUNG 13: 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



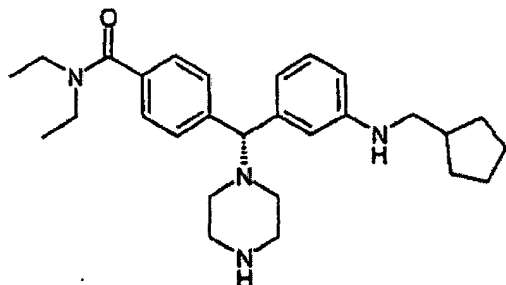
[0154] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (200 mg) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit Cyclohexylcarboxaldehyd (57 μ l; 1,1 Äq.) und Natriumtriaceoxyborhydrid (99 g; 1,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 4 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 13 (37 mg, 11% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 0,98–1,06 (m, 2H), 1,06–1,11 (m, 4H), 1,17–1,26 (m, 6H), 1,58–1,68 (m, 1H), 1,72–1,84 (m, 4H), 2,65 (br s, 4H), 3,09 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,22–3,28 (m, 6H), 3,48–3,55 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,00–7,04 (m, 1H), 7,24–7,30 (m, 2H), 7,31–7,36 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,17$ Hz, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,28$ deg [c 0,864, MeOH].

VERBINDUNG 14: N,N-Diethyl-4-[(R)-piperazin-1-yl(3-{(4-trifluormethyl)benzyl}amino)phenyl)methyl]benzamid



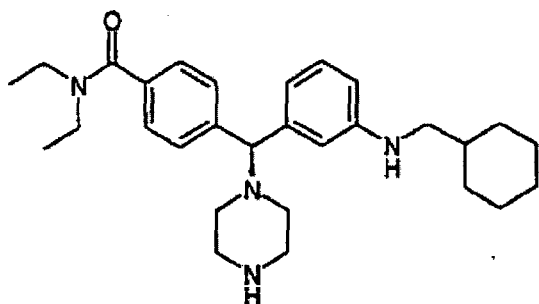
[0155] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (102 mg) in 1,2-Dichlorethan (4 ml) wurde mit 4-Trifluormethylbenzaldehyd (45 µl; 1,5 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (70 g; 1,5 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 5 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 14 (51 mg, 27% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,83$ Hz, 3H), 2,54–2,63 (m, 4H), 3,08–3,16 (m, 4H), 3,17–3,25 (m, 2H), 3,44–3,53 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,49 (ddd, $J = 8,15, 2,39, 0,98$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 1,85$ Hz, 1H), 6,63–6,67 (m, 1H), 7,00 (t, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,32$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,01$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,21$ Hz, 2H). Gefunden: C, 56,14; H, 5,49; N, 7,91. $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O} \times 1,0 \text{ H}_2\text{O} \times 1,4 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 56,10; H, 5,51; N, 10,94%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,90$ deg [c 1,073, MeOH].

VERBINDUNG 15: 4-[(R)-{3-[(Cyclopentylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



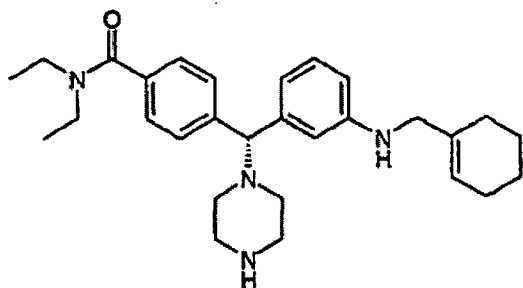
[0156] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (80 mg) in 1,2-Dichlorethan (3 ml) wurde mit Cyclopentancarboxaldehyd (20 g; 1,5 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (51 g; 1,5 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 5 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig entfernt waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% NH_4OH 10% MeOH in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Man erhielt das reine Produkt, das in Dichlormethan gelöst und mit 200 µl 1M HCl in Ether versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 15 (27 mg, 28% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,59$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,79$ Hz, 3H), 1,22–1,28 (m, 2H), 1,52–1,68 (m, 4H), 1,76–1,86 (m, 2H), 2,05–2,15 (m, 1H), 2,56–2,68 (m, 4H), 3,11 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 3,18–3,25 (m, 6H), 3,46–3,53 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,85–6,87 (m, 1H), 7,07–7,13 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 8,15$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H). Gefunden: C, 53,18; H, 7,35; N, 8,26. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \times 2,4 \text{ H}_2\text{O} \times 0,6 \text{ HCl} \times 1,9 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ erfordert C, 53,19; H, 7,35; N, 8,06%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,25$ deg [c 0,223, MeOH].

VERBINDUNG 16: 4-[(S)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



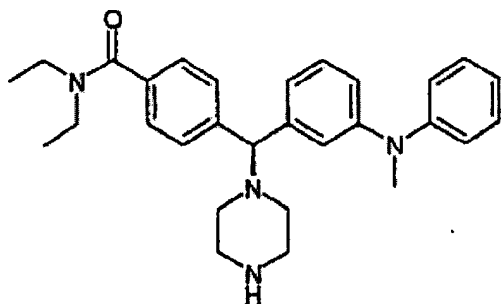
[0157] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (101 mg) in 1,2-Dichlorethan (2 ml) wurde mit Cyclohexancarboxaldehyd (36 μ l; 1,5 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (67 g; 1,5 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 16 (52 mg, 30% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 0,95–1,10 (m, 5H), 1,15–1,30 (m, 6H), 1,55–1,70 (m, 2H), 1,71–1,83 (m, 4H), 2,58–2,67 (m, 4H), 3,07 (d, $J = 6,93$ Hz, 2H), 3,17–3,26 (m, 6H), 3,45–3,55 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,98–7,03 (m, 1H), 7,22–7,26 (m, 2H), 7,28–7,35 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,10$ Hz, 2H). Gefunden: C, 52,34; H, 5,82; N, 7,13. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O} \times 2,8 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 52,30; H, 5,82; N, 7,13%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,07$ deg [c 0,639, MeOH].

VERBINDUNG 17: 4-[(R)-{3-[(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



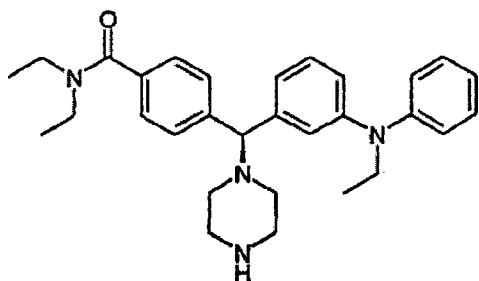
[0158] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (60 mg) in Methanol (2 ml) wurde mit 1-Cyclohexencarboxaldehyd (15 mg; 1,1 Äq.) und Decaboran (5 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 17 (25 mg, 24% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 5,57$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,48–1,55 (m, 2H), 1,55–1,63 (m, 2H), 1,89–2,00 (m, 4H), 2,56–2,66 (m, 4H), 3,17–3,25 (m, 6H), 3,39–3,53 (m, 2H), 3,68 (br s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 6,83–6,88 (m, 1H), 7,08–7,13 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,45$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,15$ Hz, 2H). Gefunden: C, 52,18; H, 5,37; N, 7,41. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O} \times 2,9 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 52,23; H, 5,53; N, 7,00%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,25$ deg [c 0,870, MeOH].

VERBINDUNG 18: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[methyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0159] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 6a (225 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Formaldehyd (67 μ l; 2 Äq.) und Decaboran (15 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, und nach 30 min wurde die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung wurde 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% NH_4OH 5% MeOH in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Man erhielt das reine Produkt, das in Dichlormethan gelöst und mit 650 μ l 1M HCl in Ether versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 18 (99 mg, 52% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 1,00–1,16 (m, 6H), 2,25–2,37 (m, 4H), 2,76–2,86 (m, 4H), 3,10–3,22 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,35–3,43 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 6,83–6,86 (m, 1H), 6,63–7,00 (m, 4H), 7,10 (br s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,24–7,29 (m, 4H), 7,41 (d, $J = 8,01$ Hz, 2H) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,97$ deg [c 0,310, MeOH].

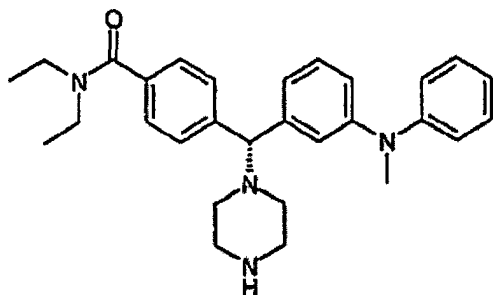
VERBINDUNG 19: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-(ethyl(phenyl)amino)phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0160] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 6a (170 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Acetaldehyd (3–4 ml) und Decaboran (11 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei 0°C gerührt, und nach 6 Stunden wurde die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung wurde 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% NH_4OH 5% MeOH in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Man erhielt das reine Produkt, das in Dichlormethan gelöst und mit 650 μ l 1M HCl in Ether versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 19 (121 mg, 74% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,86$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,86$ Hz, 3H), 2,32–2,43 (m, 4H), 2,80–2,87 (m, 4H), 3,20–3,26 (m, 2H), 3,45–3,52 (m, 2H), 3,73 (q, $J = 6,86$ Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,13, 2,47, 0,93$

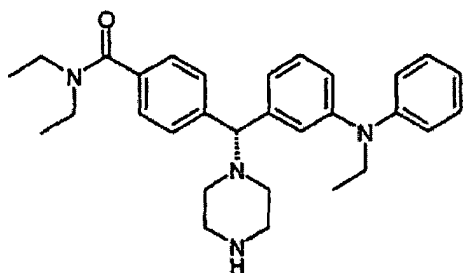
Hz, 1H), 6,87–6,90 (m, 1H), 6,91–6,95 (m, 3H), 7,03 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,19–7,23 (m, 2H), 7,26 d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,50 Hz, 2H).

VERBINDUNG 20: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-(methyl(phenyl)amino)phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0161] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 6b (170 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Formaldehyd (45 µl; 2 Äq.) und Decaboran (11 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, und nach 30 min wurde die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (5 ml) und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung wurde 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% NH₄OH 5% MeOH in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Man erhielt das reine Produkt, das in Dichlormethan gelöst und mit 200 µl 1M HCl in Ether versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 20 (129 mg, 80% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 1,00–1,16 (m, 6H), 2,25–2,37 (m, 4H), 2,76–2,86 (m, 4H), 3,10–3,22 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,35–3,43 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 6,83–6,86 (m, 1H), 6,63–7,00 (m, 4H), 7,10 (br s, 1H), 7,20 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,24–7,29 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,01 Hz, 2H) [α]_D²⁰ = +2,31 deg [c 0,368, MeOH].

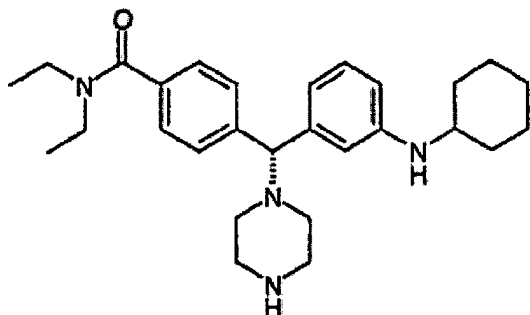
VERBINDUNG 21: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[ethyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0162] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 6b (171 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Acetaldehyd (3–4 ml) und Decaboran (11 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei 0°C gerührt, und nach 6 Stunden wurde die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (5 ml) und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1% NH₄OH 5% MeOH in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Man erhielt das reine Produkt, das in Dichlormethan gelöst und mit 650 µl 1M HCl in Ether versetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 21 (155 mg, 81% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,07 (t, J = 6,86 Hz,

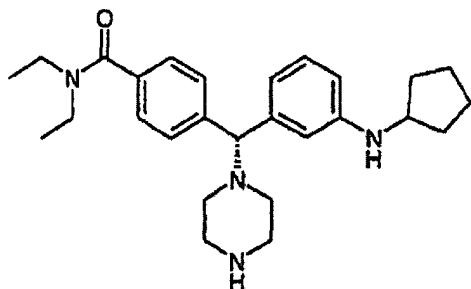
3H), 1,12 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,86 Hz, 3H), 2,32–2,43 (m, 4H), 2,80–2,87 (m, 4H), 3,20–3,26 (m, 2H), 3,45–3,52 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,13, 2,47, 0,93 Hz, 1H), 6,87–6,90 (m, 1H), 6,91–6,95 (m, 3H), 7,03 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,19–7,23 (m, 2H), 7,26 d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,50 Hz, 2H).

VERBINDUNG 22: 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0163] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (106 mg) in 1,2-Dichlorethan (2 ml) wurde mit Cyclohexanon (35 µl; 1,5 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (72 g; 1,5 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingeeengt. Das Produkt wurde an Kieselgel unter Verwendung von 30% Aceton in Hexan als Laufmittel aufgereinigt, und die gesammelten reinen Fraktionen wurden eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung wurde 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 22 (41 mg, 23% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 7,42 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,93 Hz, 3H), 1,22–1,39 (m, 5H), 1,62–1,69 (m, 1H), 1,76–1,83 (m, 2H), 1,84–1,94 (m, 2H), 2,58–2,67 (m, 4H), 3,17–3,26 (m, 6H), 3,32–3,39 (m, 1H), 3,45–3,52 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,14 (ddd, J = 7,61, 2,18, 1,16 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 7,45–7,49 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,19 Hz). Gefunden: C, 54,10; H, 6,13; N, 7,77. C₂₈H₄₀N₄O × 0,7 H₂O × 2,3 CF₃COOH erfordert C, 54,12; H, 6,09; N, 7,74%. [α]_D²⁰ = –6,39 deg [c 0,939, MeOH].

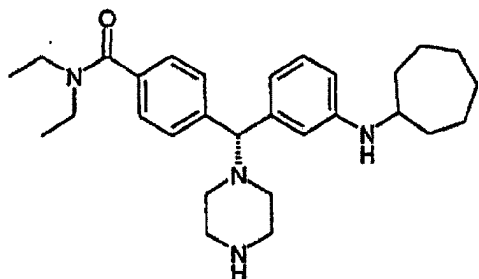
VERBINDUNG 23: 4-[(R)-{3-(Cyclopentylamino)phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0164] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (116 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Cyclopentanon (24 µl; 1,1 Äq.) und Decaboran (10 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 23 (70

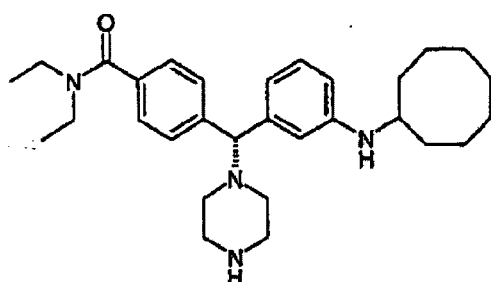
mg, 36% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,60–1,66 (m, 4H), 1,74–1,80 (m, 2H), 1,90–1,96 (m, 2H), 2,60–2,66 (m, 4H), 3,18–3,27 (m, 6H), 3,45–3,52 (m, 2H), 3,81–3,92 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,14 (dt, $J = 7,32, 1,90$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,38–7,46 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H). Gefunden: C, 52,17; H, 5,68; N, 7,63. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \times 0,6 \text{ H}_2\text{O} \times 2,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 53,13; H, 5,68; N, 7,55%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,44$ deg [c 0,806, MeOH].

VERBINDUNG 24: 4-[(R)-[3-(Cycloheptylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0165] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (95 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Cycloheptanon (26 μl ; 1,1 Äq.) und Decaboran (7,4 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 24 (55 mg, 34% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,54$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,40–1,49 (m, 2H), 1,53–1,63 (m, 6H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,89–1,97 (m, 2H), 2,60–2,66 (m, 4H), 3,18–3,26 (m, 6H), 3,45–3,52 (m, 2H), 3,52–3,59 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,13 (dt, $J = 7,37, 1,68$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,38–7,47 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H). Gefunden: C, 54,35; H, 5,98; N, 7,57. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0,2 \text{ H}_2\text{O} \times 2,5 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 54,35; H, 6,02; N, 7,46%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,70$ deg [c 0,649, MeOH].

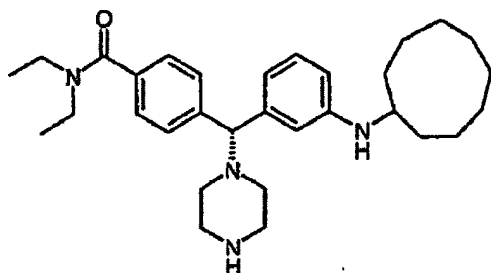
VERBINDUNG 25: 4-[(R)-[3-(Cyclooctylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0166] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (148 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Cyclooctanon (48 g; 1,2 Äq.) und Decaboran (11 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 15% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 25 (88 mg, 34% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 1,40–1,52 (m, 3H), 1,52–1,60 (m, 4H), 1,60–1,76 (m, 5H), 180–190 (m, 2H), 2,58–2,66 (m, 4H), 3,18–3,25 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H),

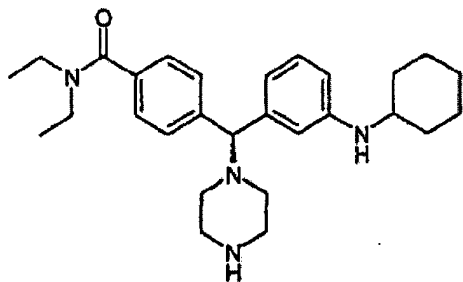
3,61–3,66 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,20 (ddd, $J = 7,81, 2,15, 0,98$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,47$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,51–7,55 (m, 3H). Gefunden: C, 54,26; H, 6,10; N, 7,24. $C_{30}H_{44}N_4O \times 0,3 H_2O \times 2,6 CF_3COOH$ erfordert C, 54,30; H, 6,11; N, 7,20%. $[\alpha]_D^{20} = -8,86$ deg [c 0,700, MeOH].

VERBINDUNG 26: 4-[(R)-[3-(Cyclononylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0167] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (106 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Cyclononanon (40 µl; 1,2 Äq.) und Decaboran (8 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingeeengt. Das Produkt wurde an Kieselgel unter Verwendung von 35% Aceton in Hexan als Laufmittel aufgereinigt, und die gesammelten reinen Fraktionen wurden eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 15% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 26 (64 mg, 34% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 1,00–1,10 (m, 3H), 1,15–1,23 (m, 3H), 1,31–1,45 (m, 4H), 1,45–1,55 (m, 6H), 1,55–1,68 (m, 2H), 1,70–1,83 (m, 4H), 2,55–2,70 (m, 4H), 3,15–3,25 (m, 6H), 3,43–3,54 (m, 2H), 3,63–3,70 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,18–7,25 (m, 1H), 7,28–7,34 (m, 2H), 7,45–7,50 (m, 1H), 7,51–7,56 (m, 4H). Gefunden: C, 54,34; H, 6,29; N, 7,06. $C_{31}H_{46}N_4O \times 0,7 H_2O \times 2,6 CF_3COOH$ erfordert C, 54,36; H, 6,30; N, 7,01%. $[\alpha]_D^{20} = -10,40$ deg [c 0,625, MeOH].

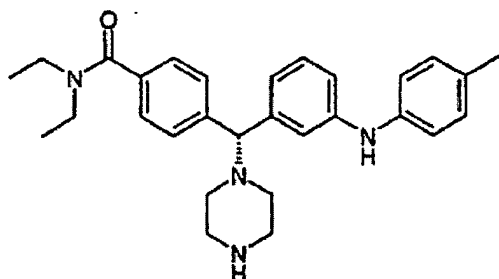
VERBINDUNG 27: 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0168] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (94 mg) in Methanol (3 ml) wurde mit Cyclohexanon (23 µl; 1,1 Äq.) und Decaboran (7,4 g; 0,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 27 (74 mg, 46% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,93$ Hz, 3H), 1,22–1,39 (m, 5H), 1,62–1,69 (m, 1H), 1,76–1,83 (m, 2H), 1,84–1,94 (m, 2H), 2,58–2,67 (m, 4H), 3,17–3,26 (m, 6H),

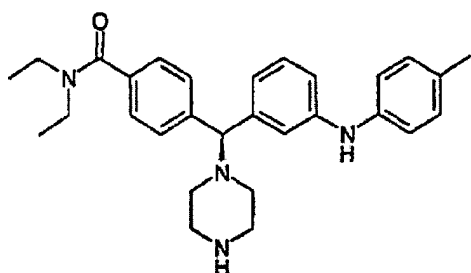
3,32–3,39 (m, 1H), 3,45–3,52 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,14 (ddd, $J = 7,61, 2,18, 1,16$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H), 7,45–7,49 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,19$ Hz, 2H). Gefunden: C, 53,79; H, 5,91; N, 7,66. $C_{28}H_{40}N_4O \times 0,2 H_2O \times 2,5 CF_3COOH$ erfordert C, 53,76; H, 5,86; N, 7,60%. $[\alpha]_D^{20} = +7,44$ deg [c 0,632, MeOH]

VERBINDUNG 28: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(4-methylphenyl) amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0169] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (108 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 4-Bromtoluol (51 g; 1,3 Äq.), $Pd_2(dba)_3$ (25 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (93 g; 1,4 Äq.) und BINAP (34 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingengt. Die Lösung wurde mit 475 µl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 28 (62 mg, 59% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,83$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,00–3,16 (m, 3H), 3,18–3,26 (m, 3H), 3,42–3,53 (m, 6H), 6,91 (br s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,00 (br s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,29$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,91$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,22$ Hz, 2H). Gefunden: C, 62,07; H, 6,92; N, 9,42. $C_{29}H_{36}N_4O \times 2,9 HCl \times 0,3 C_4H_{10}O$ erfordert C, 62,05; H, 7,22 N, 9,58%. $[\alpha]_D^{20} = -4,04$ deg [c 0,339, MeOH].

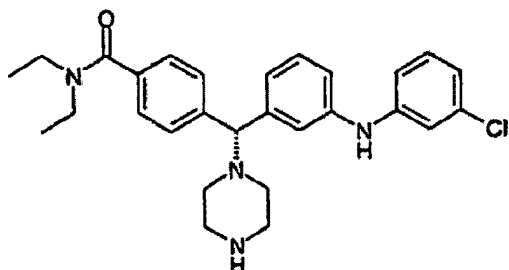
VERBINDUNG 29: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(4-methylphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0170] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (101 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 4-Bromtoluol (48 g; 1,3 Äq.), $Pd_2(dba)_3$ (8,2 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (29 g; 1,4 Äq.) und BINAP (11 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingengt. Die Lösung wurde mit 490 µl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde

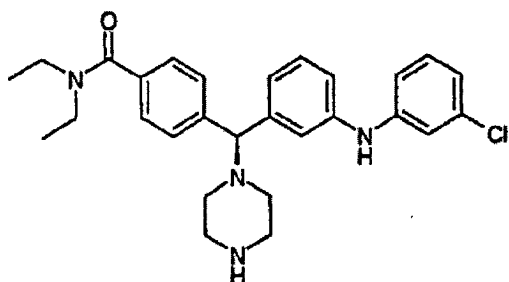
entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 29 (67 mg, 68% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,83$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,00–3,16 (m, 3H), 3,18–3,26 (m, 3H), 3,42–3,53 (m, 6H), 6,91 (br s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,00 (br s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,29$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,91$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,22$ Hz, 2H). Gefunden: C, 61,50; H, 6,97; N, 9,43. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 0,1 \text{ H}_2\text{O} \times 3,0 \text{ HCl} \times 0,3 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ erfordert C, 61,47; H, 7,21; N, 9,50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,03$ deg [c 0,343, MeOH].

VERBINDUNG 30: 4-[(R)-{3-[(3-Chlorphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0171] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (108 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 3-Chlorbrombenzol (35 μl ; 1,3 Äq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (31 g; 1,4 Äq.) und BINAP (11 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingengt. Die Lösung wurde mit 560 μl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 30 (77 mg, 70% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 3,05–3,27 (m, 6H), 3,43–3,57 (m, 6H), 6,80 (dd, $J = 8,01, 1,27$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,15, 1,51$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,00–7,04 (m, 1H), 7,13–7,17 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,76$ Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 6,74$ Hz, 2H). Gefunden: C, 58,16; H, 6,39; N, 9,10. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{OCl} \times 2,9 \text{ HCl} \times 0,40 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ erfordert C, 58,05; H, 6,57; N, 9,15%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17,37$ deg [c 0,499, MeOH].

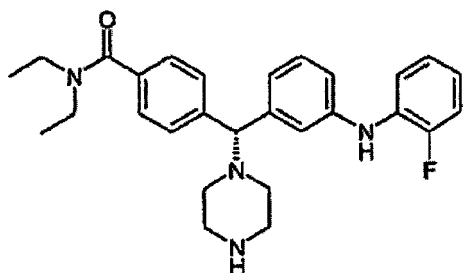
VERBINDUNG 31: 4-[(S)-{3-[(3-Chlorphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0172] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (103 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 3-Chlorbrombenzol (34 μl ; 1,3 Äq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (29 g; 1,4 Äq.) und BINAP (11 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Na-

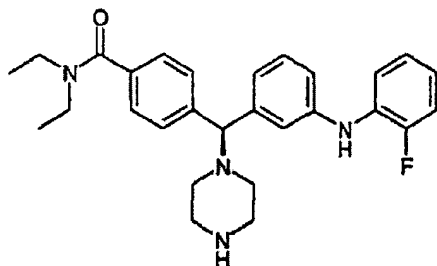
triumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingeeengt. Die Lösung wurde mit 560 µl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 30 (77 mg, 73% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 3,05–3,27 (m, 6H), 3,43–3,57 (m, 6H), 6,80 (dd, $J = 8,01, 1,27$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,15, 1,51$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,00–7,04 (m, 1H), 7,13–7,17 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,76$ Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 6,74$ Hz, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,77$ deg [c 0,467, MeOH].

VERBINDUNG 32: 4-[(R)-{3-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0173] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (131 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 2-Fluor-brombenzen (40 µl; 1,3 Äq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (37 g; 1,4 Äq.) und BINAP (13 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g); unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingeeengt. Die Lösung wurde mit 631 µl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 32 (83 mg, 64% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,25$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H), 3,05–3,17 (m, 2H), 3,18–3,25 (m, 4H), 3,40–3,55 (m, 6H), 6,87–6,96 (m, 2H), 7,01–7,06 (m, 1H), 7,06–7,14 (m, 2H), 1,18–7,25 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 7,13$ Hz, 2H). Gefunden: C, 59,59; H, 6,56; N, 9,29. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O} \times 2,9 \text{ HCl} \times 0,4 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ erfordert C, 59,65; H, 6,75; N, 9,40%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2,59$ deg [c 0,617, MeOH].

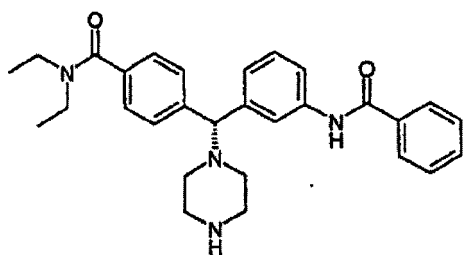
VERBINDUNG 33: 4-[(S)-{3-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0174] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (99 mg) in Toluol (2 ml) wurde mit 2-Fluorbrombenzol (30 µl; 1,3 Äq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 g; 0,04 Äq.), Natrium-tert.-butanolat (28 g; 1,4 Äq.) und BINAP (11 g; 0,08 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde in der Mikrowelle in einem geschlossenen Röhrchen 5 min auf 110°C erhitzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Celite filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Normalphasen-MPLC mit einer Einweg-Kieselgelsäule (40 g) unter Verwendung von 40% bis 60% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zu einem gelben Schaum eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt, und die Lösung 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig ab-

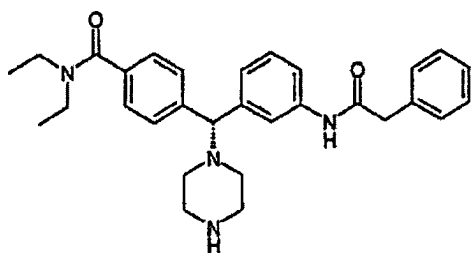
gespalten waren. Der Ansatz wurde eingeeengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf etwa 2 ml Lösungsmittel eingeeengt. Die Lösung wurde mit 460 µl 1M HCl in Ether versetzt, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz isoliert, wodurch man VERBINDUNG 33 (61 mg, 63% Ausbeute) als einen beigefarbenen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,25$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,08$ Hz, 3H), 3,05–3,17 (m, 2H), 3,18–3,25 (m, 4H), 3,40–3,55 (m, 6H), 6,87–6,96 (m, 2H), 7,01–7,06 (m, 1H), 7,06–7,14 (m, 2H), 1,18–7,25 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 7,13$ Hz, 2H). Gefunden: C, 59,14; H, 6,51; N, 9,41. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 3,0 \text{ HCl} \times 0,3 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ erfordert C, 59,22; H, 6,64; N, 9,46%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,26$ deg [c 0,329, MeOH].

VERBINDUNG 34: 4-[(R)-[3-(Benzoylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0175] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (150 mg) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Benzoesäureanhydrid (80 g; 1,1 Äq.) und Triethylamin (139 µl; 3,1 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 34 (110 mg, 49% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 98%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,08 (t, $J = 7,27$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 6,62$ Hz, 3H), 2,6–2,73 (m, 4H), 3,21–3,28 (m, 6H), 3,46–3,54 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,21–7,25 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 7,42–7,47 (m, 1H), 7,47–7,53 (m, 3H), 7,55–7,61 (m, 3H), 7,88–7,92 (m, 2H), 7,99–8,02 (m, 1H). Gefunden: C, 57,77; H, 5,61; N, 8,61. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \times 1,6 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,9 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 57,79; H, 5,63; N, 8,37%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27,83$ deg [c 0,873, MeOH].

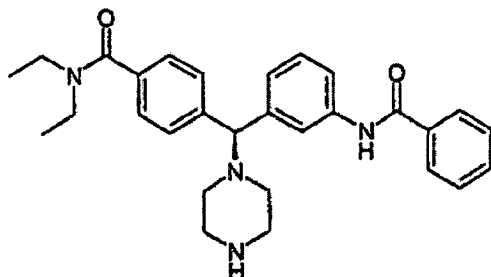
VERBINDUNG 35: N,N-Diethyl-4-[(R)-13-[(phenylacetyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0176] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (120 mg) in Dichlormethan (8 ml) wurde mit Phenylacetylchlorid (41 µl; 1,2 Äq.) und Triethylamin (43 µl; 1,2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 35 (46 mg, 25% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Rein-

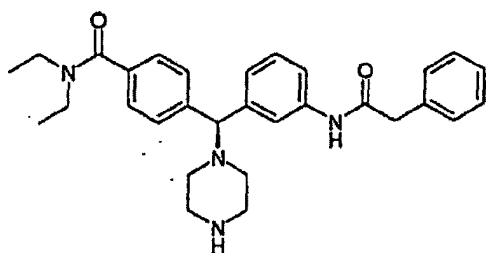
heit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,05 (t, $J = 6,81$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H), 2,50–2,67 (m, 4H), 3,16–3,25 (m, 6H), 3,44–3,52 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,12–7,16 (m, 1H), 7,19–7,26 (m, 3H), 7,26–7,33 (m, 6H), 7,52 (d, $J = 7,85$ Hz, 2H), 7,84–7,87 (m, 1H). Gefunden: C, 60,56; H, 6,08; N, 8,65. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \times 2,4 \text{ H}_2\text{O} \times 0,9 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 60,58; H, 6,67; N, 8,89%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17,21$ deg [c 0,825, MeOH].

VERBINDUNG 36: 4-[(S)-[3-(Benzoylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



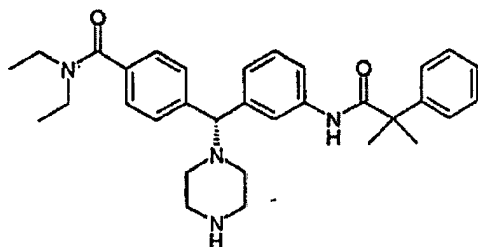
[0177] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (111 mg) in Pyridin (3 ml) wurde mit Benzoylchlorid (31 g; 1,2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingengt und das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 36 (100 mg, 60% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 2,87–2,99 (m, 4H), 3,18–3,25 (m, 2H), 3,36–3,42 (m, 4H), 3,46–3,53 (m, 2H), 7,33–7,38 (m, 4H), 7,46–7,51 (m, 2H), 7,52–7,58 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,10$ Hz, 2H), 7,88–7,92 (m, 2H), 8,02–8,04 (m, 1H). Gefunden: C, 54,19; H, 5,55; N, 7,85. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \times 2,2 \text{ H}_2\text{O} \times 1,9 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 54,20; H, 5,59; N, 7,71%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16,30$ deg [c 1,550, MeOH].

VERBINDUNG 37: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(phenylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



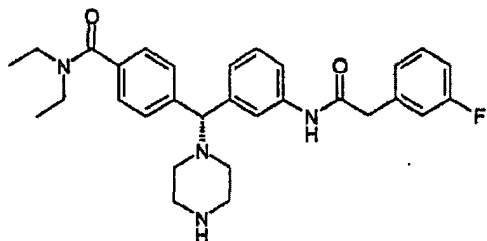
[0178] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (101 mg) in Dichlormethan (8 ml) wurde mit Phenylacetylchlorid (34 μl ; 1,2 Äq.) und Triethylamin (57 μl ; 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 37 (67 mg, 43% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,05 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 2,52–2,65 (m, 4H), 3,17–3,25 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13 (dt, $J = 7,03, 1,71$ Hz, 1H), 7,19–7,26 (m, 3H), 7,26–7,32 (m, 5H), 7,51 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,85–7,87 (m, 1H). Gefunden: C, 57,21; H, 5,71; N, 7,95. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,9 \text{ H}_2\text{O} \times 1,8 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 57,15; H, 5,65; N, 7,93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21,60$ deg [c 0,375, MeOH].

VERBINDUNG 38: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-methyl-2-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



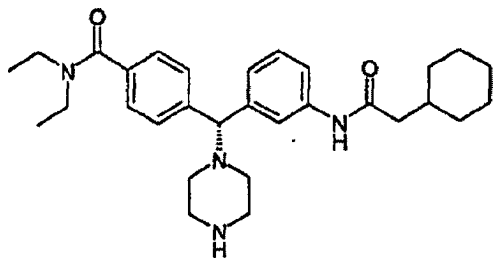
[0179] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (105 mg) in Dimethylformamid (4 ml) wurde mit α,α -Dimethylphenyllessigsäure (74 g; 2 Äq.), HATU (156 g; 4 Äq.) und N,N-Diisopropylethylamin (173 μ l; 4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 38 (51 mg, 31% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, J = 7,66 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,92 Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,53–2,68 (m, 4H), 3,17–3,25 (m, 6H), 3,44–3,53 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 7,11–7,17 (m, 1H), 7,18–7,24 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,31–7,38 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,71–7,73 (m, 1H). Gefunden: C, 60,46; H, 6,23; N, 8,18. $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,6 \text{ H}_2\text{O} \times 1,5 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 60,53; H, 6,20; N, 8,07%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,58 \text{ deg}$ [c 0,792, MeOH].

VERBINDUNG 39: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(3-fluorphenyl)acetyl]amino}phenyl](piperazin-1-yl)methyl]benzamid



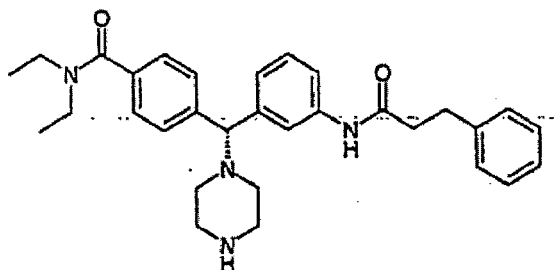
[0180] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (105 mg) in Dimethylformamid (4 ml) wurde mit 3-Fluorphenyllessigsäure (76 g; 2 Äq.), HATU (141 g; 1,5 Äq.) und N,N-Diisopropylethylamin (173 μ l; 4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde das DMF eingeeengt und das Rohprodukt in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 39 (91 mg, 50% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,05 (t, J = 6,70 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,71 Hz, 3H), 2,50–2,69 (m, 4H), 3,15–3,25 (m, 6H), 3,44–3,53 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 6,96 (td, J = 8,59, 2,73 Hz, 1H), 7,05–7,12 (m, 1H), 7,12–7,17 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,85 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 1,80 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,28–7,34 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 1,65 Hz, 1H). Gefunden: C, 57,56; H, 5,65; N, 8,21. $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2\text{F} \times 1,2 \text{ H}_2\text{O} \times 1,4 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 57,61; H, 5,72; N, 8,19%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,52 \text{ deg}$ [c 0,863, MeOH].

VERBINDUNG 40: 4-(R)-{3-[(Cyclohexylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



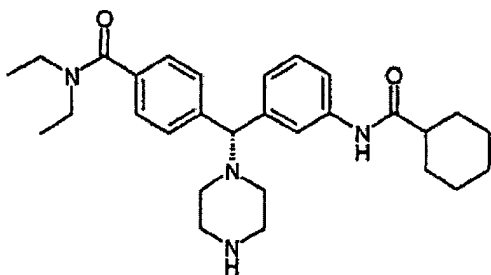
[0181] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (96 mg) in Dimethylformamid (4 ml) wurde mit Cyclohexylessigsäure (58 g; 2 Äq.), HATU (117 g; 1,5 Äq.) und N,N-Diisopropylethylamin (143 µl; 4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 40 (59 mg, 40% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 0,95–1,03 (m, 2H), 1,03–1,08 (m, 3H), 1,16–1,21 (m, 3H), 1,22–1,32 (m, 2H), 1,61–1,76 (m, 6H), 1,76–1,85 (m, 1H), 2,19 (d, $J = 7,14$ Hz, 2H), 2,55–2,67 (m, 4H), 3,18–3,25 (m, 6H), 3,45–3,52 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 7,14 (dt, $J = 7,18, 1,59$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,66$ Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,02, 1,96$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,43$ deg [c 0,420, MeOH].

VERBINDUNG 41: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



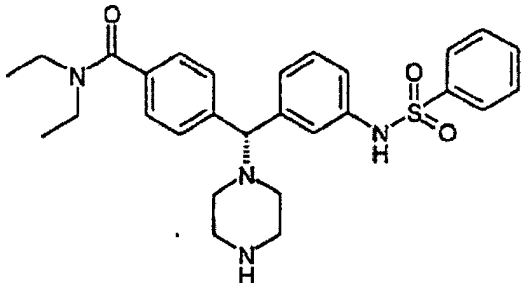
[0182] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (128 mg) in Dimethylformamid (3 ml) wurde mit Hydrozimtsäure (49 g; 1,2 Äq.), HATU (156 g; 1,5 Äq.) und N,N-Diisopropylethylamin (190 µl; 4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 41 (24 mg, 12% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H), 2,61 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H), 2,56–2,67 (m, 4H), 2,95 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H), 3,18–3,26 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13–7,16 (m, 2H), 7,19–7,24 (m, 6H), 7,30 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,34$ deg [c 0,442, MeOH].

VERBINDUNG 42: 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



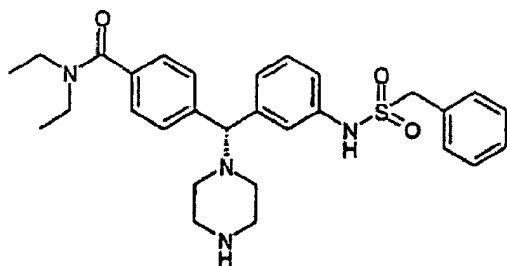
[0183] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (150 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde mit Cyclohexancarbonsäure (50 g; 1,2 Äq.), HATU (182 g; 1,5 Äq.) und N,N-Diisopropylethylamin (222 µl; 4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 42 (41 mg, 18% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,83$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 3,83$ Hz, 3H), 1,25–1,37 (m, 2H), 1,42–1,54 (m, 2H), 1,66–1,73 (m, 1H), 1,76–1,86 (m, 5H), 2,31 (tt, $J = 11,69, 3,25$ Hz, 1H), 2,55–2,67 (m, 4H), 3,20–3,25 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,11–7,14 (m, 1H), 7,19–7,24 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,39$ deg [c 0,345, MeOH].

VERBINDUNG 43: N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



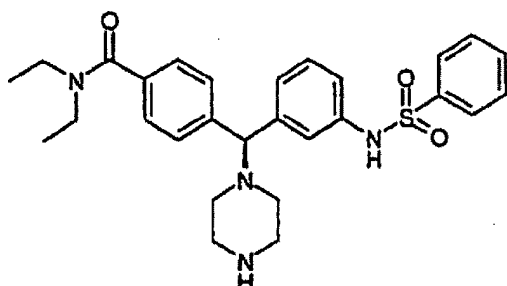
[0184] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (110 mg) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Benzolsulfonylchlorid (33 µl, 1,1 Äq.) und Triethylamin (108 µl; 3,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 43 (60 mg, 35% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,44$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,44$ Hz, 3H), 2,47–2,57 (m, 2H), 3,14–3,25 (m, 6H), 3,43, 3,53 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,81–6,86 (m, 1H), 7,06–7,14 (m, 2H), 7,25–7,32 (m, 3H), 7,36–7,44 (m, 4H), 7,48–7,55 (m, 1H), 7,06–7,65 (m, 2H). Gefunden: C, 53,38; H, 5,29; N, 8,22, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 1,6 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 53,40; H, 5,31; N, 7,98%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,45$ deg [c 0,845, MeOH].

VERBINDUNG 44: 4-[(R)-{3-[(Benzylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



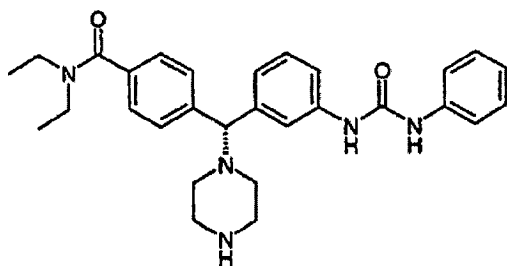
[0185] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (82 mg) in Pyridin (3 ml) wurde mit α -Toluolsulfonylchlorid (40 g; 1,2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 44 (47 mg, 36% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,01 (t, $J = 6,91$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 6,75$ Hz, 3H), 2,56–2,66 (m, 4H), 3,15–3,26 (m, 6H), 3,43–3,52 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,96 (ddd, $J = 7,96, 2,25, 1,12$ Hz, 1H), 7,12–7,16 (m, 3H), 7,19–7,28 (m, 4H), 7,31–7,35 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,02$ Hz, 2H). Gefunden: C, 55,53; H, 5,52; N, 8,11. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \times 1,1 \text{ H}_2\text{O} \times 0,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 55,57; H, 5,58; N, 7,95%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,23$ deg [c 0,844, MeOH].

VERBINDUNG 45: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



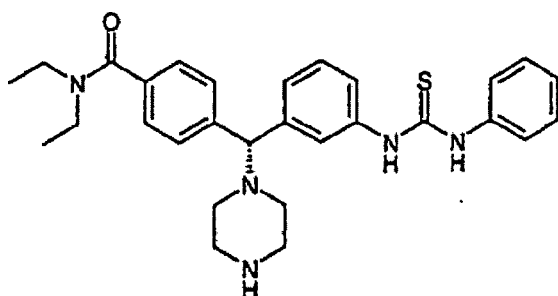
[0186] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (108 mg) in Pyridin (2 ml) wurde mit Benzolsulfonylchlorid (38 μl ; 1,3 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 45 (86 mg, 50% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 2,46–2,56 (m, 4H), 3,15–3,26 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 6,83 (dt, $J = 7,59, 1,67$ Hz, 1H), 7,05–7,08 (m, 1H), 7,11 (t, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,10$ Hz, 2H), 7,29–7,32 (m, 1H), 7,34–7,43 (m, 4H), 7,47–7,53 (m, 1H), 7,61–7,65 (m, 2H). Gefunden: C, 51,87; H, 5,04; N, 7,59. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O} \times 1,9 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 51,90; H, 5,11; N, 7,61%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6,43$ deg [c 0,917, MeOH].

VERBINDUNG 46: 4-[(R)-{3-[(Anilinocarbonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



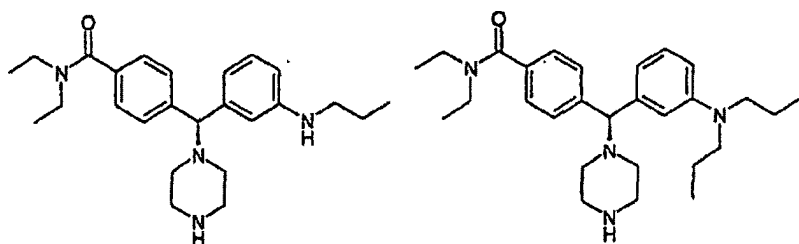
[0187] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (110 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Phenylisocyanat (31 µl; 1,2 Äq.) und Triethylamin (1 Tropfen) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 46 (64 mg, 38% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,93$ Hz, 3H), 2,55–2,67 (m, 4H), 3,20–3,26 (m, 6H), 3,44–3,51 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,99 (tt, $J = 7,37, 1,12$ Hz, 1H), 7,05–7,11 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 7,52$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,76 (t, $J = 1,76$ Hz, 1H). Gefunden: C, 54,42; H, 5,28; N, 9,67. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \times 0,8 \text{ H}_2\text{O} \times 2,0 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 54,44; H, 5,34; N, 9,62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,95$ deg [c 0,836, MeOH].

VERBINDUNG 47: 4-[(R)-{3-[(Anilinothiocarbonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



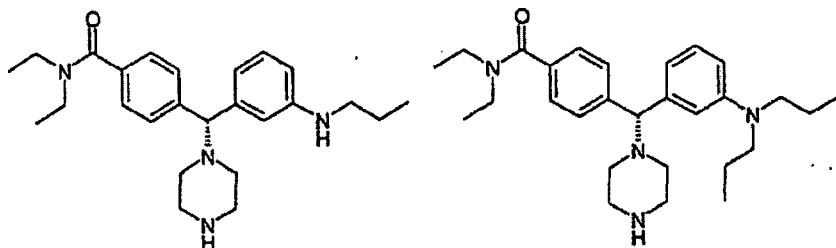
[0188] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5b (115 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Phenylisothiocyanat (35 µl; 1,2 Äq.) und Triethylamin (1 Tropfen) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und durch Normalphasenchromatographie unter Verwendung von 35% Aceton in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingeeengt und in Dichlormethan (10 ml) gelöst, und der Ansatz wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) versetzt und 18 Stunden lang gerührt, bis die Boc-Gruppen vollständig abgespalten waren. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Portionen Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 12% bis 35% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 48 (33 mg, 18% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,54–2,81 (m, 3H), 3,18–3,29 (m, 7H), 3,46–3,58 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,09–7,16 (m, 1H), 7,17–7,24 (m, 2H), 7,25–7,45 (m, 7H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,84 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H).

VERBINDUNG 48: N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid und VERBINDUNG 49: 4-[(S)-[3-(Dipropylamino)phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid



[0189] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5a (208 mg, 0,45 mmol), Propionaldehyd (0,036 ml, 0,50 mmol) und Decaboran (16,4 mg, 0,13 mmol) wurden VERBINDUNG 48 (174 mg, 52% Ausbeute) und VERBINDUNG 49 (43,5 mg, 12% Ausbeute) als ihre TFA-Salze erhalten. Die Verbindungen wurden jeweils aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was farblose Feststoffe lieferte. VERBINDUNG 48: Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,09 (br t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,22 (br t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,69 (Sextett, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65 (br s, 4H), 3,20–3,29 (m, 8H), 3,52 (br q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,11–7,17 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,39–7,43 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H). Gefunden: C, 51,41; H, 5,79; N, 7,98. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 0,8 \text{ H}_2\text{O} \times 2,4 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 51,38; H, 5,79; N, 8,04%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7,18$ deg [c 1,64, MeOH]. VERBINDUNG 49: Reinheit (HPLC): > 82%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,04 (br t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,18 (br t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,30–1,44 (m, 4H), 2,63 (d, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,14–3,28 (m, 6H), 3,43–3,52 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,47–7,58 (m, 4H), 7,66 (s, 1H).

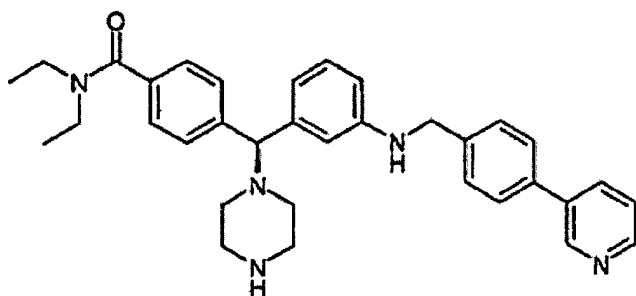
VERBINDUNG 50: N,N-Diethyl-4-[(R)-1-piperazinyl[3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid und VERBINDUNG 51: 4-[(R)-(3-(Dipropylamino)phenyl)-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid



[0190] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5b (404 mg, 0,87 mmol), Propionaldehyd (0,069 ml, 0,96 mmol) und Decaboran (31,7 mg, 0,26 mmol) wurden VERBINDUNG 50 (217 mg, 34% Ausbeute) und VERBINDUNG 51 (128 mg, 19% Ausbeute) als ihre TFA-Salze erhalten. Die Verbindungen wurden jeweils aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was VERBINDUNG 50 als einen leicht gelblichen Feststoff und VERBINDUNG 51 als einen farblosen Feststoff lieferte. VERBINDUNG 50: Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,09 (br t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,22 (br t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,70 (Sextett, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65 (br s, 4H), 3,20–3,29 (m, 8H), 3,52 (br q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 7,21 (ddd, $J = 7,8, 2,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43–7,52 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H). Gefunden: C, 46,23; H, 5,02; N, 6,58. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 1,0 \text{ H}_2\text{O} \times 3,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 46,20; H, 5,01; N, 6,69%. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -2,6$ deg [c 0,657, MeOH].

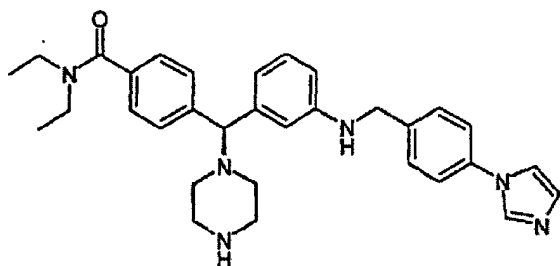
VERBINDUNG 51: Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,04 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,18 (br t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,29–1,44 (m, 4H), 2,62 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,15–3,29 (m, 6H), 3,42–3,55 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47–7,61 (m, 4H), 7,67 (s, 1H). Gefunden: C, 45,63; H, 5,04; N, 6,21. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 1,5 \text{ H}_2\text{O} \times 4,2 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 45,70; H, 5,18; N, 5,86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -6,3$ deg [c 0,914, MeOH].

VERBINDUNG 52: N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-[[[4-(3-pyridinyl)phenyl]methyl]amino]phenyl]methyl]benzamid



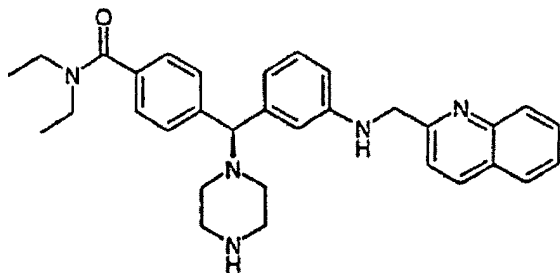
[0191] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5a (205 mg, 0,44 mmol), 4-(3-Pyridinyl)benzaldehyd (88,7 mg, 0,48 mmol) und Decaboran (16,4 mg, 0,13 mmol) wurde VERBINDUNG 52 (266 mg, 61% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus CH₃CN/H₂O lyophilisiert, was einen leicht gelblichen Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,07 (br t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,21 (br s, 6H), 3,49 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 8, 1, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). Gefunden: C, 53,11; H, 4,81; N, 7,56. C₃₄H₃₉N₅O × 0,5 H₂O × 3,3 CF₃COOH erfordert C, 53,06; H, 4,75; N, 7,62%. [α]_D¹⁸ = +10,7 deg [c 1,43, MeOH].

VERBINDUNG 53: N,N-Diethyl-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]benzamid



[0192] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5a (206 mg, 0,44 mmol), 4-(1H-Imidazol-1-yl)benzaldehyd (83,6 mg, 0,49 mmol) und Decaboran (16,4 mg, 0,13 mmol) wurde VERBINDUNG 53 (181 mg, 42% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus CH₃CN/H₂O lyophilisiert, was einen farblosen Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,09 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,63 (br s, 4H), 3,15–3,28 (m, 6H), 3,51 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,47–6,52 (m, 1H), 6,71–6,76 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). Gefunden: C, 51,44; H, 4,89; N, 9,63. C₃₂H₃₈N₆O × 1,2 H₂O × 3,0 CF₃COOH erfordert C, 51,49; H, 4,94; N, 9,48%. [α]_D¹⁷ = –2,1 deg [c 0,872, MeOH].

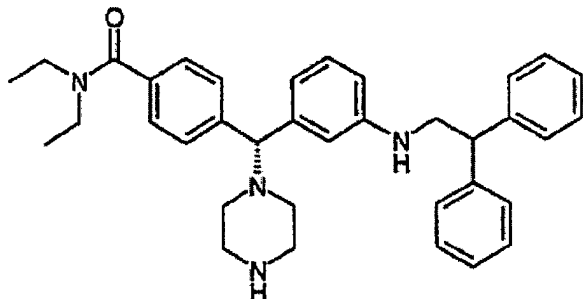
VERBINDUNG 54: N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-[(2-chinolinylmethyl)amino]phenyl]methyl]benzamid



[0193] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5a (209 mg, 0,45 mmol), 2-Chinolinicarboxaldehyd (77,6 mg, 0,49 mmol) und Decaboran

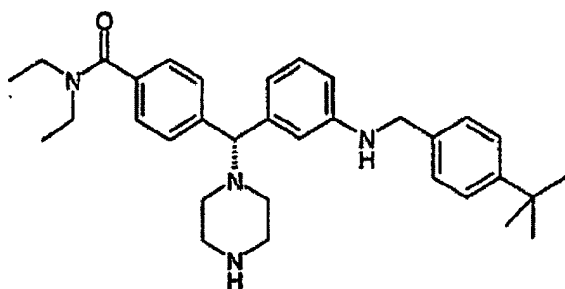
(16,4 mg, 0,13 mmol) wurde VERBINDUNG 54 (162 mg, 38% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was einen gelben Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): > 98%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,07 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,59 (br s, 4H), 3,18 (br t, J = 4,4 Hz, 6H), 3,52 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04–7,12 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85–7,93 (m, 2H), 8,09 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H). Gefunden: C, 50,15; H, 4,57; N, 7,46. $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O} \times 1,1 \text{ H}_2\text{O} \times 3,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 50,20; H, 4,60; N, 7,47%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +20,8 \text{ deg}$ [c 0,726, MeOH].

VERBINDUNG 55: 4-[(R)-[3-[(2,2-Diphenylethyl)amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid



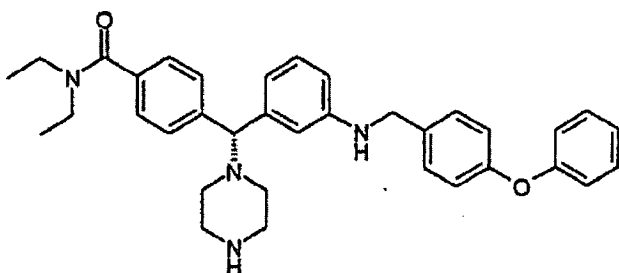
[0194] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5b (251 mg, 0,54 mmol), Diphenylacetaldehyd (0,11 ml, 0,62 mmol) und Decaboran (21,6 mg, 0,18 mmol) wurde VERBINDUNG 55 (186 mg, 39% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, wodurch man einen weißen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 96%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,06 (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,19–3,28 (m, 6H), 3,51 (br q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17–7,23 (m, 2H), 7,23–7,35 (m, 10H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Gefunden: C, 56,89; H, 5,33; N, 6,32. $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O} \times 2,8 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 56,87; H, 5,30; N, 6,38%. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +2,5 \text{ deg}$ [c 1,023, MeOH].

VERBINDUNG 56: 4-[(R)-(3-[[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid



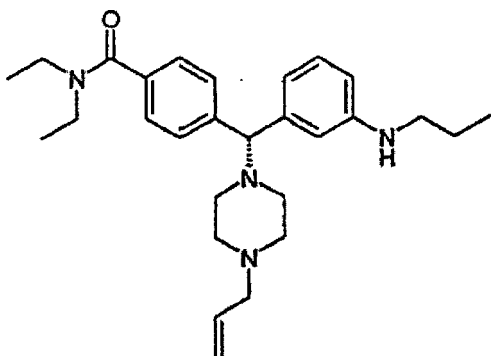
[0195] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5b (254 mg, 0,54 mmol), 4-(1,1-Dimethylethyl)benzaldehyd (0,10 ml, 0,60 mmol) und Decaboran (21,6 mg, 0,18 mmol) wurde VERBINDUNG 56 (326 mg, 70% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was einen weißen Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,09 (br t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,63 (br s, 4H), 3,21–3,27 (m, 6H), 3,52 (br q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25–7,36 (m, 7H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H). Gefunden: C, 49,54; H, 4,95; N, 5,67. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O} \times 4,2 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 49,52; H, 4,98; N, 5,58%. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -9,23 \text{ deg}$ [c 1,387, MeOH].

VERBINDUNG 57: N,N-Diethyl-4-[(R)-[3-[[[4-phenoxyphenyl)methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]benzamid



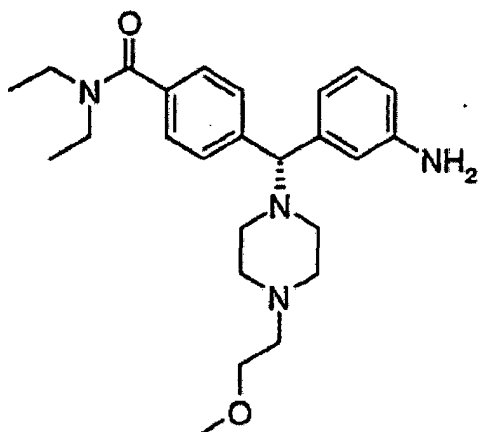
[0196] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 17 und unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5b (252 mg, 0,54 mmol), 4-Phenoxybenzaldehyd (0,10 ml, 0,59 mmol) und Decaboran (21,6 mg, 0,18 mmol) wurde VERBINDUNG 57 (269 mg, 56% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was einen weißen Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,07 (br t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,21 (br t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,60 (br s, 4H), 3,17–3,27 (m, 6H), 3,51 (br q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,90–7,00 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 7,09–7,17 (m, 2H), 7,24–7,38 (m, 7H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). Gefunden: C, 58,02; H, 5,40; N, 6,77. $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O} \times 2,3 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 58,01; H, 5,32; N, 6,83%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -19,7$ deg [c 1,340, MeOH].

VERBINDUNG 58: N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl][3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid



[0197] Eine Lösung von VERBINDUNG 50 (54,8 mg, 0,13 mmol) in CH_3CN (4 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Triethylamin (22,4 μl , 0,16 mmol) und Allylbromid (11,6 μl , 0,13 mmol) wurden zugesetzt, und der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2,5 Stunden lang gerührt. Der Ansatz wurde dann eingeeengt, und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 50% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 58 (54 mg, 51% Ausbeute) als einen hygroskopischen, weißen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,09 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,22 (br t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,70 (Sextett, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,38 (br s, 2H), 3,02 (br s, 2H), 3,12–3,29 (m, 6H), 3,44–3,57 (m, 4H), 3,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,57–5,63 (m, 2H), 5,87–6,00 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,41–7,50 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H). Gefunden: C, 51,99; H, 5,85; N, 7,25. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \times 0,8 \text{ H}_2\text{O} \times 2,7 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 52,04; H, 5,79; N, 7,27%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -2,6$ deg [c 1,03, MeOH].

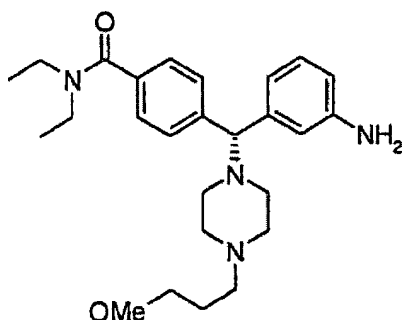
VERBINDUNG 59: 4-[(R)-(3-Aminophenyl)(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0198] In ein 5-ml-Mikrowellenvial wurden ZWISCHENPRODUKT 4b (1,7 g; 4,29 mmol) in DMF (4 ml) und anschließend Kaliumcarbonat (1,19 g; 8,58 mmol) und 2-Bromethylmethylether (0,53 ml; 5,58 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten lang auf 130°C erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 4% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte das gewünschte Produkt (0,9 g; 46% Ausbeute).

[0199] Das obige Produkt wurde in einer Mischung aus Ethanol/THF/Wasser/NH₄Cl (2,1 ml) gelöst und mit Eisen (1,1 g; 19,8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, über eine Schicht Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol und 1% NH₄OH in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 59 (620 g; 74% Ausbeute). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) [delta] 0,99 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6,54 Hz, 3H), 3,08–3,17 (br s, 3H), 3,18–3,23 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,26–3,32 (m, 3H), 3,44–3,51 (br s, 1H), 3,59–3,64 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,42 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,47–7,54 (br s, 3H), 7,59 (d, J = 7,62 Hz, 1H). Gefunden: C, 52,41; H, 7,54; N, 9,16. C₂₅H₃₆N₄O₂ × 3,2 HCl × 1,8 H₂O erfordert C, 52,34; H, 7,52; N, 9,77%. [α]_D¹⁷ = -7,0 deg [c 0,50, MeOH].

VERBINDUNG 60: 4-[(R)-(3-Aminophenyl)[4-(3-methoxypropyl)piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid

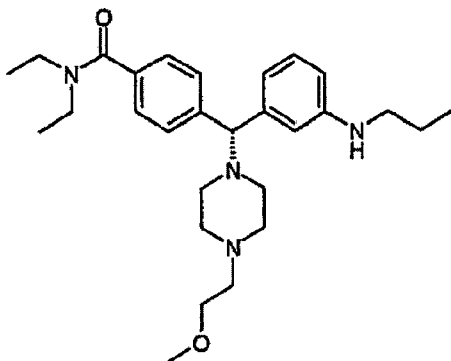


[0200] In ein 5-ml-Mikrowellenvial wurden ZWISCHENPRODUKT 4b (1,7 g; 4,29 mmol) in DMF (3 ml) und anschließend Kaliumcarbonat (1,19 g; 8,58 mmol) und 1-Brom-3-methoxypropan (0,85 g; 5,58 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten lang auf 130°C erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 3% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte das gewünschte Produkt (1,67 g; 83% Ausbeute).

[0201] Das obige Produkt wurde in einer Mischung aus Ethanol/THF/Wasser/NH₄Cl (3,5 ml) gelöst und mit Eisen (2,0 g; 35,6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang auf 90°C erhitzt und dann auf

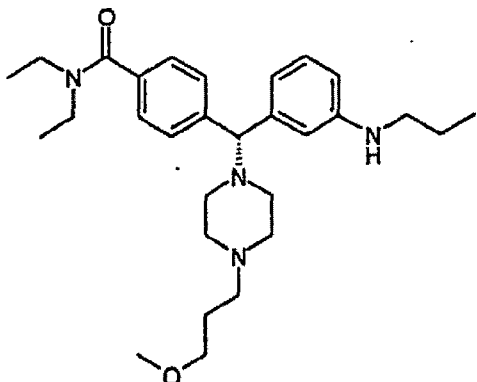
Raumtemperatur abkühlen gelassen, über eine Schicht Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol und 1% NH_4OH in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 60 (240 mg + 140 mg (93% rein); 24% Ausbeute). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,86–1,94 (m, 2H), 3,12–3,16 (br s, 3H), 3,17–3,21 (m, 9H), 3,22 (s, 3H), 3,41–3,46 (br s, 1H), 3,47–3,54 (br s, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,62 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,52–7,57 (br s, 3H), 7,59–7,66 (br s, 1H). Gefunden: C, 50,17; H, 7,48; N, 8,70. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \times 4,0 \text{ HCl} \times 2,1 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 50,18; H, 7,48; N, 9,00%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -7,1 \text{ deg}$ [c 0,52, MeOH].

VERBINDUNG 61: N,N-Diethyl-4-[(R)-(4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl)][3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid



[0202] Eine Lösung von VERBINDUNG 59 (93,0 mg, 0,22 mmol), Propionaldehyd (0,016 ml, 0,22 mmol) und Decaboran (8,0 mg, 0,065 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt und dann unter Verwendung von 4:1 CH_2Cl_2 : MeOH als Laufmittel über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 5% bis 50% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 61 (90 mg, 51% Ausbeute) als einen hygroscopischen, leicht gelblichen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 95%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 93%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (br t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22 (br t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (Sextett, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 3,19–3,28 (m, 5H), 3,34–3,40 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,52 (br q, J = 6,6 Hz, 4H), 3,68–3,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,12–7,18 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40–7,46 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H). Gefunden: C, 50,65; H, 6,08; N, 7,02. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \times 1,4 \text{ H}_2\text{O} \times 2,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 50,58; H, 6,06; N, 7,11%. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -0,6 \text{ deg}$ [c 0,688, MeOH].

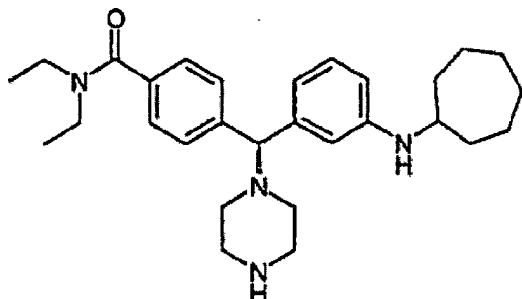
VERBINDUNG 62: N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(3-methoxypropyl)-1-piperazinyl]][3-(propyl-amino)phenyl]methyl]benzamid



[0203] Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für VERBINDUNG 61 und unter Verwendung von VERBINDUNG 60 (86,0 mg, 0,20 mmol), Propionaldehyd (0,014 ml, 0,19 mmol) und Decaboran (7,2 mg, 0,059 mmol) wurde VERBINDUNG 62 (89 mg, 55% Ausbeute) als ihr TFA-Salz erhalten. Dieses Material wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ lyophilisiert, was einen hygroscopischen, leicht gelblichen Feststoff lieferte. Reinheit (HPLC): >

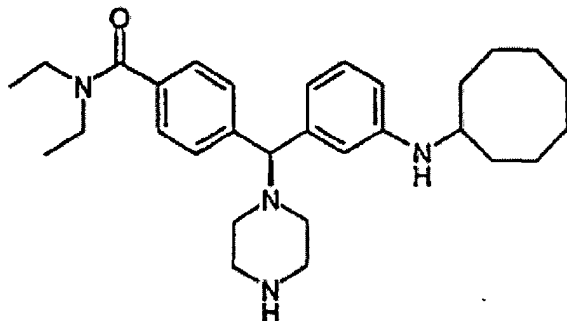
97%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 93%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,09 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,22 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,70 (Sextett, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,95–2,04 (m, 2H), 2,39 (br s, 2H), 3,01 (br s, 2H), 3,15–3,28 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 3,45–3,61 (m, 6H), 4,55 (s, 1H), 7,10–7,16 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37–7,44 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). Gefunden: C, 53,22; H, 6,76; N, 7,48. $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2 \times 2,0 \text{ H}_2\text{O} \times 2,0 \text{ CF}_3\text{COOH}$ erfordert C, 53,22; H, 6,77; N, 7,52%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -1,5$ deg [c 0,779, MeOH]

VERBINDUNG 63: 4-[(S)-[3-(Cycloheptylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]N,N-diethylbenzamid



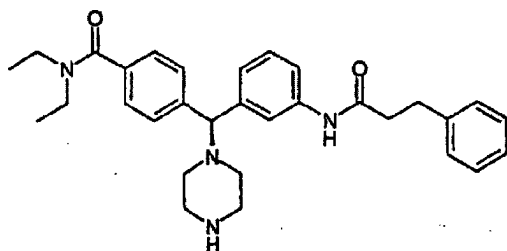
[0204] Synthetisiert nach dem für VERBINDUNG 24 angewendeten Verfahren, wobei allerdings ZWISCHEN-PRODUKT 5a verwendet wurde. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 63 als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,54$ Hz, 3M), 1,19 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H), 1,40–1,49 (m, 2H), 1,53–1,63 (m, 6H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,89–1,97 (m, 2H), 2,60–2,66 (m, 4H), 3,18–3,26 (m, 6H), 3,45–3,52 (m, 2H), 3,52–3,59 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 7,13 (dt, $J = 7,37, 1,68$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,38–7,47 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H). Gefunden: C, 52,27; H, 5,72; N, 6,94. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0,4 \text{ H}_2\text{O} \times 2,9 \text{ TFA}$ erfordert C, 52,21; H, 5,75; N, 7,00%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,69$ deg [c 0,61, MeOH].

VERBINDUNG 64: 4-[(S)-[3-(Cyclooctylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



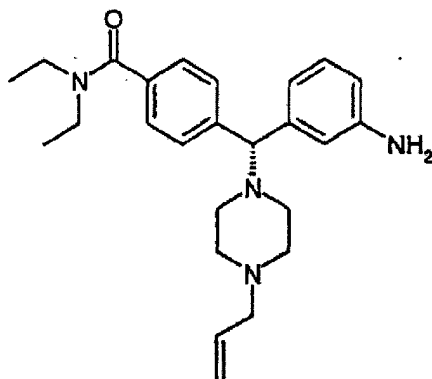
[0205] Synthetisiert nach dem für VERBINDUNG 25 angewendeten Verfahren, wobei allerdings ZWISCHEN-PRODUKT 5a verwendet wurde. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von als Laufmittel 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 64 als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,69$ Hz, 3H), 1,40–1,52 (m, 3H), 1,52–1,60 (m, 4H), 1,60–1,76 (m, 5H), 1,80–1,90 (m, 2H), 2,58–2,66 (m, 4H), 3,18–3,25 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 3,61–3,66 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,20 (ddd, $J = 7,81, 2,15, 0,98$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,47$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,51–7,55 (m, 3H). Gefunden: C, 53,11; H, 6,01; N, 6,85. $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O} \times 2,8 \text{ TFA}$ erfordert C, 53,12; H, 5,00; N, 6,96%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,09$ deg [c 0,45, MeOH].

VERBINDUNG 65: N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid



[0206] Synthetisiert nach dem für VERBINDUNG 41 angewendeten Verfahren, wobei allerdings ZWISCHENPRODUKT 5a verwendet wurde. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 25% Methanol in Dichlormethan ansteigend auf 40% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wurde mit 2M HCl in Diethylether in das Hydrochloridsalz umgewandelt, wodurch man VERBINDUNG 65 als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 1,06 (t, J = 6,64 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,88 Hz, 3H), 2,61 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 2,56–2,67 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,18–3,26 (m, 6H), 3,45–3,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,13–7,16 (m, 2H), 7,19–7,24 (m, 6H), 7,30 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Gefunden: C, 61,14; H, 6,86; N, 9,10. C₃₁H₃₈N₄O₂ × 2,9 HCl × 0,3 H₂O erfordert C, 61,06; H, 6,86; N, 9,19%. [α]_D²⁰ = –0,96 deg [c 0,73, MeOH].

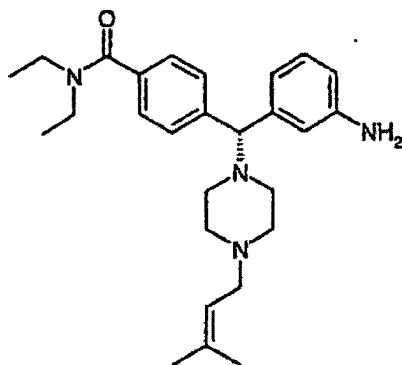
VERBINDUNG 66: 4-[(R)-(3-Aminophenyl)[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0207] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 4b (212 mg) in Aceton (2 ml) in einem Mikrowellenvial wurde mit Caesiumcarbonat (261 g; 1,5 Äq.) und Allylbromid (55 µl, 1,2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde 5 Minuten lang auf 120°C erhitzt und dann eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Aufreinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 30% bis 50% Aceton in Hexan als Laufmittel lieferte das allylierte Produkt als einen farblosen Schaum (191 mg, 82% Ausbeute).

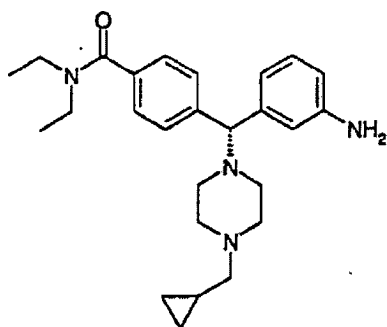
[0208] Das obige Produkt wurde in einer Mischung aus Ethanol/Tetrahydrofuran/Wasser/gesättigter Ammoniumchloridlösung (2 ml, Verhältnis 4:2:1:1) gelöst und in ein Mikrowellenvial gegeben. Die Lösung wurde mit Eisen (26 mg, 1,1 Äq.) versetzt, und der Ansatz wurde 10 Minuten lang auf 140°C erhitzt. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und mit Dichlormethan/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Aufreinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 30% bis 50% Aceton in Hexan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 66 als einen farblosen Schaum (101 mg, 53% Ausbeute). Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CDCl₃) 1,06–1,15 (m, 3H), 1,16–1,27 (m, 3H), 2,30–2,60 (m, 6H), 3,00 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,19–3,32 (m, 2H), 3,48–3,57 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 5,11–5,20 (m, 2H), 5,85 (ddt, J = 17,16 Hz, 10,25 Hz, 6,57 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 7,82 Hz, 2,25 Hz, 1,07 Hz, 1H), 6,72–6,75 (m, 1H), 6,78–6,82 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,20 Hz, 2H). Gefunden: C, 58,49; H, 7,24; N, 10,49. C₂₅H₃₄N₄O × 3,0 HCl, 0,2 C₄H₁₀O erfordert C, 58,38; H, 7,41; N, 10,56% [α]_D²⁰ = +6,09 deg [c 0,852, MeOH]

VERBINDUNG 67: 4-[(R)-3-Aminophenyl][4-(3-methyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid



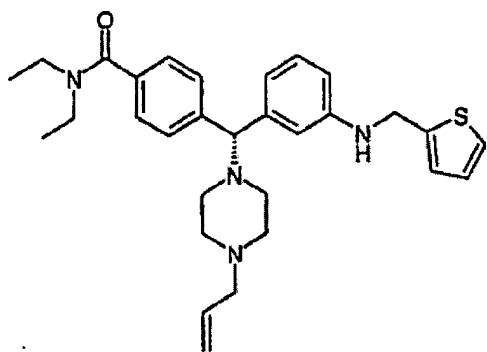
[0209] Synthetisiert nach dem Verfahren von VERBINDUNG 66, wobei allerdings 1-Brom-3-methylbut-2-en anstelle von Allylbromid verwendet wurde. Aus 206 mg ZWISCHENPRODUKT 4b wurden 95 mg an VERBINDUNG 67 dargestellt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CD₃OD) 1,06 (m, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,13–2,77 (m, 8H), 2,96 (d, J = 7,54 Hz, 2H), 3,18–3,26 (m, 2H), 3,43–3,52 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 5,16–5,24 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,68 Hz, 2H). Gefunden: C, 56,55; H, 7,33; N, 9,59. C₂₇H₃₈N₄O × 3,8 HCl, 0,1 H₂O, 0,1 C₁₀H₄O erfordert C, 56,51; H, 7,44; N, 9,62%. [α]_D²⁰ = +5,68 deg [c 0,545, MeOH]

VERBINDUNG 68: 4-[(R)-3-Aminophenyl][4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid



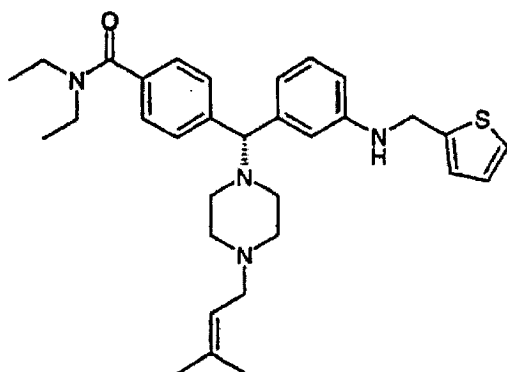
[0210] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 4b (198 mg) in 1,2-Dichlorethan wurde mit Cyclopropancarboxaldehyd (75 µl, 2 Äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (212 mg, 2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan verdünnt (20 ml) und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Das Rohmaterial wurde in einer Mischung aus Ethanol/Tetrahydrofuran/Wasser/gesättigter Ammoniumchloridlösung (2 ml, Verhältnis 4:2:1:1) gelöst und in ein Mikrowellenvial gegeben. Die Lösung wurde mit Eisen versetzt, und der Ansatz wurde 10 Minuten lang auf 140°C erhitzt. Dieser Vorgang wurde unter Zugabe von frischem Eisen wiederholt, bis die Umsetzung abgeschlossen war. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und mit Dichlormethan/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Aufreinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 70% Aceton, 5% Methanol, 3% konzentrierte Ammoniumhydroxidlösung, 22% Hexan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 68 als einen farblosen Schaum (50 mg, 24% Ausbeute über zwei Stufen). Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CD₃OD) 0,07–0,13 (m, 2H), 0,46–0,53 (m, 2H), 1,06 (t, J = 6,56 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,84 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 6,70 Hz, 2H), 2,25–2,98 (m, 8H), 3,16–3,26 (m, 2H), 3,41–3,56 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,01, 2,34, 0,98 Hz, 1H), 6,72 (dt, J = 7,62, 1,17 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 1,95 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,01 Hz, 2H). Gefunden: C, 56,28; H, 7,33; N, 9,49. C₂₆H₃₆N₄O × 3,8 HCl, 0,4 C₄H₁₀O erfordert C, 56,30; H, 7,50; N, 9,52%. [α]_D²⁰ = +5,61 deg [c 0,641, MeOH].

VERBINDUNG 69: N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methylbenzamid



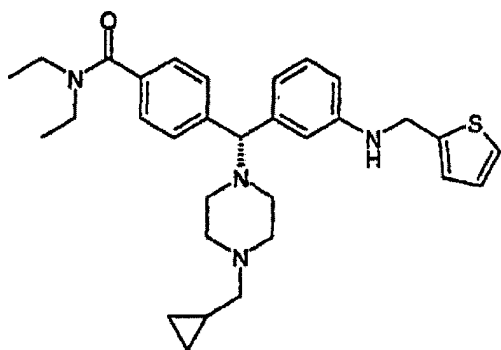
[0211] Eine Lösung von VERBINDUNG 66 (80 mg) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde mit 2-Thiophencarboxaldehyd (22 µl, 1,2 Äq.), Natriumtriacetoxborhydrid (83 mg, 2 Äq.) und zwei Tropfen Essigsäure versetzt. Der Ansatz wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung von 10% bis 45% Acetonitril in Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte das Produkt als das Trifluoressigsäuresalz, das lyophilisiert wurde, wodurch man VERBINDUNG 69 (59 mg, 40% Ausbeute) als einen farblosen Feststoff erhielt. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,74 Hz, 3H), 3,17–3,26 (m, 2H), 3,45–3,53 (m, 2H), 3,73 (d, J = 7,42 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 5,54–5,61 (m, 2H), 5,89 (ddt, J = 17,27, 9,82, 7,26 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 7,94, 2,15, 0,78 Hz, 1H), 6,81–6,86 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 5,08, 3,51 Hz, 1H), 6,94–6,99 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,23–7,30 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,21 Hz, 2H). Gefunden: C, 52,32; H, 5,51; N, 7,16. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OS} \times 1,6 \text{ H}_2\text{O}$, 2,3 CF_3COOH erfordert C, 52,35; H, 5,52; N, 7,06%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,03$ deg [c 0,743, MeOH]

VERBINDUNG 70: N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(3-methyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methylbenzamid



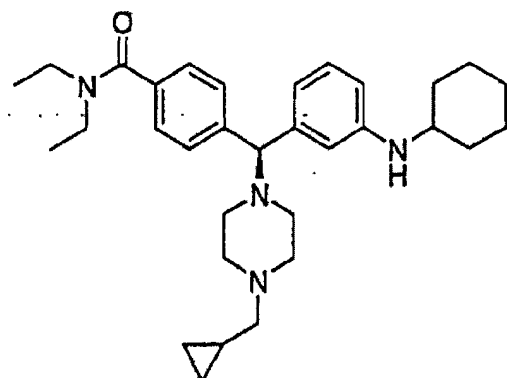
[0212] Synthetisiert unter Verwendung von VERBINDUNG 67 und unter Anwendung des für VERBINDUNG 69 beschriebenen Verfahrens. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CD_3OD) 1,06 (t, J = 6,61 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,61 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,11–2,27 (m, 2H), 2,89–3,14 (m, 4H), 3,14–3,26 (m, 2H), 3,32–3,42 (m, 2H), 3,45–3,54 (m, 2H), 3,71 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,22–5,29 (m, 1H), 6,56 (ddd, J = 7,94 Hz, 2,37 Hz, 1,02 Hz, 1H), 6,68–6,71 (m, 1H), 6,77 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,07 Hz, 3,38 Hz, 1H), 6,95–6,97 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,77 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,07 Hz, 1,19 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,12 Hz, 2H). Gefunden: C, 59,49; H, 6,40; N, 7,85. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0,7 \text{ H}_2\text{O}$, 1,4 CF_3COOH erfordert C, 59,46; H, 6,42; N, 7,97%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,30$ deg [c 0,650, MeOH]

VERBINDUNG 71: 4-[(R)-[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid



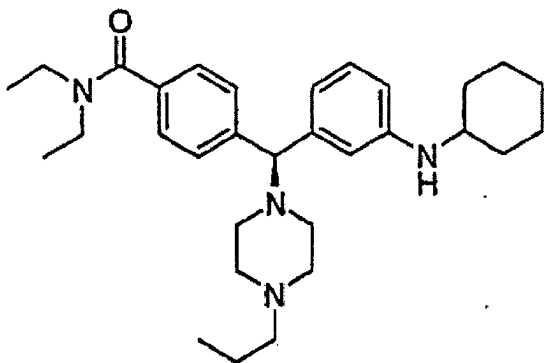
[0213] Synthetisiert unter Verwendung von VERBINDUNG 68 und unter Anwendung des für VERBINDUNG 69 beschriebenen Verfahrens. Reinheit (HPLC): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC): > 99%; (400 MHz, CD₃OD) 0,39–0,44 (m, 2H), 0,72–0,78 (m, 2H), 1,04–1,10 (m, 1H), 1,07–1,11 (m, 3H), 1,22 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 2,20–2,36 (m, 2H), 2,91–3,08 (m, 2H), 3,04 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 3,06–3,19 (m, 2H), 3,21–3,30 (m, 2H), 3,46–3,60 (m, 4H), 4,33 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 8,00, 2,44 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,81 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,04, 3,53 Hz, 1H), 6,98–7,00 (m, 1H), 7,07 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,00, 122 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,17 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,16 Hz, 2H). Gefunden: C, 53,58; H, 5,46; N, 7,10. C₃₁H₄₀N₄OS × 0,70 H₂O 2,4 CF₃COOH erfordert C, 53,55; H, 5,50; N, 6,98%. [α]_D²⁰ = –19,74 deg [c 0,947, MeOH]

VERBINDUNG 72: 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl][4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]-N,N-diethylbenzamid



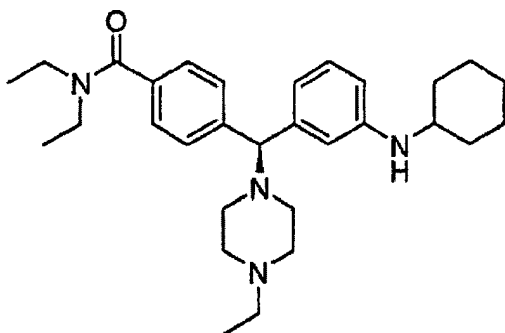
[0214] Eine Lösung von VERBINDUNG 27 (250 mg; 0,56 mmol) in Acetonitril (8 ml) wurde mit Triethylamin (92,7 µl; 0,67 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und dann mit Brommethylcyclopropan (53,5 µl; 0,56 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 72 (229 g; 82% Ausbeute). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0,34–0,40 (m, 2H), 0,65–0,71 (m, 2H), 0,99–1,04 (m, 3H), 1,14 (t, J = 6,83 Hz, 3H), 1,30–1,35 (m, 6H), 1,61–1,64 (m, 1H), 1,75–1,78 (m, 2H), 1,85–1,90 (m, 2H), 2,46–2,54 (br s, 1H), 2,95–3,03 (br s, 6H), 3,10–3,18 (br s, 2H), 3,37–3,44 (br s, 5H), 3,54–3,60 (br s, 2H), 7,27–2,31 (m, 3H), 7,50–7,53 (m, 3H), 7,64–7,68 (m, 2H). Gefunden: C, 59,91; H, 8,10; N, 10,28. C₃₂H₄₆N₄O × 3,2 HCl × 1,1 H₂O erfordert C, 60,13; H, 8,10; N, 8,76%. [α]_D¹⁶ = +12,4 deg [c 0,51, MeOH].

VERBINDUNG 73: 4-[(S)-[3-Cyclohekylamino)phenyl](4-propylpiperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



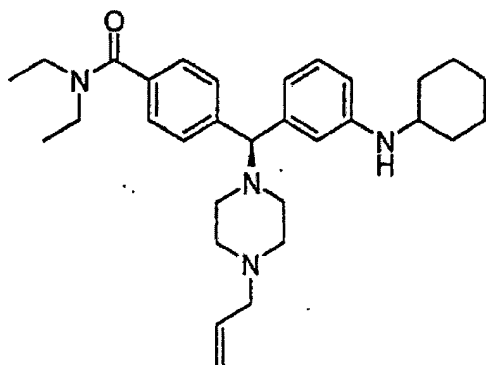
[0215] Eine Lösung von Propionaldehyd (40,6 µl; 0,56 mmol) und VERBINDUNG 27 (250 mg; 0,56 mmol) in 1,2-Dichlorethan wurde bei Raumtemperatur mit Natriumtriacetoxborhydrid (380 mg; 1,79 mmol) und Essigsäure (31,9 µl; 0,56 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 73 (169 g; 62% Ausbeute). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 1,10–1,16 (m, 3H), 1,28–1,33 (m, 4H), 1,61–1,65 (m, 4H), 1,75–1,79 (m, 4H), 1,83–1,90 (m, 4H), 2,97–3,01 (m, 2H), 3,13–3,15 (m, 2H), 3,17–3,28 (m, 8H), 3,42–3,46 (m, 2H), 3,52–3,54 (m, 1H), 5,08 (s, 1H) 7,24–7,29 (m, 3H), 7,48–7,51 (m, 3H), 7,55–7,57 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,42 Hz, 1H). Gefunden: C, 56,59; H, 7,89; N, 8,25. C₃₁H₄₆N₄O × 4,3 HCl × 0,6 H₂O erfordert C, 56,56; H, 7,89; N, 8,51%. [α]_D¹⁶ = +14,5 deg [c 0, 50, MeOH].

VERBINDUNG 74: 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



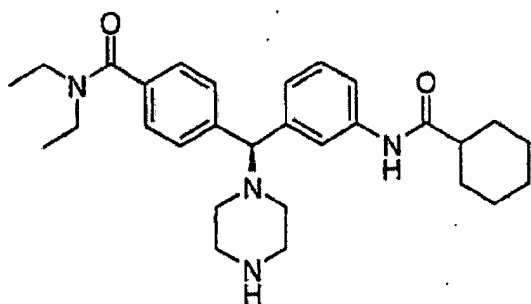
[0216] Synthetisiert unter Verwendung von VERBINDUNG 27 (250 mg; 0,56 mmol) und unter Anwendung des für VERBINDUNG 72 beschriebenen Verfahrens. Erhalten wurden 163 g; 61% Ausbeute. Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (m, 1H), 1,19 (br s, 11H), 1,59 (m, 2H), 1,88 (br s, 5H), 3,14 (br s, 11H), 3,50 (br s, 4H), 4,11 (m, 1H), 7,31 (br s, 3H), 7,67 (br s, 5H). Gefunden: C, 53,63; H, 7,55; N, 8,05. C₃₀H₄₄N₄O × 5,0 HCl × 0,7 H₂O erfordert C, 53,65; H, 7,56; N, 8,34%. [α]_D¹⁶ = +12,7 deg [c 0,50, MeOH].

VERBINDUNG 75: 4-((S)-(4-Allylpiperazin-1-yl)[3-(cyclohexylamino)phenyl]methyl)-N,N-diethylbenzamid



[0217] Synthetisiert unter Verwendung von VERBINDUNG 27 (250 mg; 0,56 mmol) und unter Anwendung des für VERBINDUNG 72 beschriebenen Verfahrens. Erhalten wurden 240 g; 88% Ausbeute. Reinheit (HPLC-215nm): > 97%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (t, J = 6,44 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,22–1,40 (m, 5H), 1,58–1,63 (m, 1H), 1,73–1,79 (m, 2H), 1,86–1,90 (m, 2H), 2,94–3,11 (br s, 2H), 3,12–3,19 (br s, 2H), 3,39–3,48 (br s, 7H), 3,75 (d, J = 6,83 Hz, 2H), 5,49–5,53 (m, 3H), 5,54 (dd, J = 11,91, 10,54 Hz, 1H), 5,87–5,91 (m, 2H), 7,27–7,33 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,55–7,59 (m, 2H), 7,67–7,72 (m, 2H). Gefunden: C, 56,15; H, 7,58; N, 8,34. $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \times 4,4 \text{ HCl} \times 0,8 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 56,11; H, 7,60; N, 8,44%. $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +10,8 \text{ deg}$ [c 0,48, MeOH].

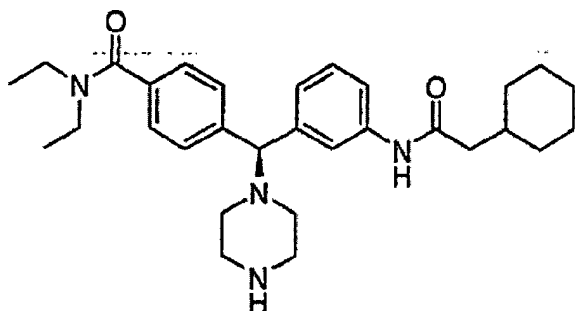
VERBINDUNG 76: 4-[(S)-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0218] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (250 mg; 0,54 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Triethylamin (0,15 ml; 1,08 mmol), DMAP (kat.) und Cyclohexancarboxylchlorid (86 μl ; 0,64 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang gerührt und dann mit weiterem Triethylamin (0,08 ml; 0,58 mmol) und DMAP (kat.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit weiterem Cyclohexancarboxylchlorid (28 μl ; 0,21 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang gerührt und dann mit zwei Portionen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte das gewünschte Produkt.

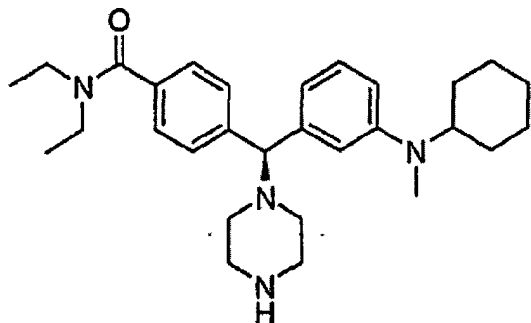
[0219] Das obige Produkt wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit TFA (1,5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden lang gerührt und dann mit einer Portion gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit einer Portion Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 4,5% Methanol in Dichlormethan bis 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 76 (214 g; 83% Ausbeute über zwei Stufen). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,62 Hz, 3H), 1,16–1,34 (m, 3H), 1,37–1,42 (m, 2H), 1,58–1,64 (m, 1H), 1,70–1,78 (m, 4H), 2,18–2,31 (m, 1H), 3,10–3,17 (br s, 1H), 3,18–3,24 (m, 6H), 3,25–3,33 (br s, 3H), 3,48–3,52 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,26–7,31 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,62 Hz, 2H), 7,84–7,87 (m, 1H). Gefunden: C, 55,91; H, 6,99; N, 8,86. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \times 4,0 \text{ HCl}$ erfordert C, 55,95; H, 7,12; N, 9,00%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +8,3 \text{ deg}$ [c 0,52, MeOH].

VERBINDUNG 77: 4-[(S)-{3-[(Cyclohexylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0220] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (250 mg; 0,54 mmol) in DMF (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cyclohexylessigsäure (92 mg; 0,65 mmol), DIPEA (0,38 ml; 2,16 mmol) und HATU (0,31 g; 0,81 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 22 Stunden lang gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit Natriumhydroxid (2N) und dann mit HCl (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit TFA (1,5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang gerührt und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 77 (242 g; 92% über zwei Stufen). Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,87–0,93 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 1,08–1,14 (m, 3H), 1,20–1,23 (m, 2H), 1,52–1,71 (br s, 6H), 1,72–1,77 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,09–3,14 (m, 2H), 3,18–3,23 (m, 6H), 3,26–3,33 (br s, 3H), 3,48–3,52 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 4,49$ Hz, 2H), 7,24–7,31 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 7,81$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H). Gefunden: C, 58,11; H, 8,99; N, 7,46. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,4 \text{ HCl} \times 6,5 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 57,90; H, 8,97; N, 9,00%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +4,6$ deg [c 0,46, MeOH].

VERBINDUNG 78: 4-[(S)-{3-[Cyclohexyl(methyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid

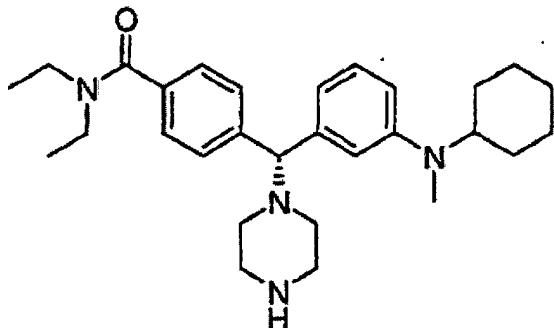


[0221] Eine Lösung von ZWISCHENPRODUKT 5a (300 mg; 0,64 mmol) in 1,2-Dichlorethan (15 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cyclohexanon (0,20 ml; 1,93 mmol), Natriumtriacetoxyborhydrid (0,43 g; 2,05 mmol) und Essigsäure (37 μl ; 0,64 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden lang gerührt und dann mit zwei Portionen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 4% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel lieferte das gewünschte Produkt.

[0222] Eine Lösung des obigen Produkts (320 mg; 0,58 mmol) in Methanol (6 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Formaldehyd (37% in H_2O) (130 μl ; 1,74 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann mit Decaboran (43 mg; 0,35 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 296 mg an Rohmaterial erhielt. Das Rohmaterial wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und mit TFA (1,5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2,5 Stunden lang gerührt und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol und 1% NH_4OH in Dichlormethan als Laufmittel lieferte VERBINDUNG 78 (211 g; 78% über zwei Stufen). Reinheit (HPLC- 215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale

HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 1,11 (t, $J = 7,52$ Hz, 3H), 1,21–1,32 (br s, 5H), 1,51–1,58 (m, 3H), 1,71–1,86 (br s, 2H), 3,11–3,18 (m, 5H), 3,22–3,33 (br s, 3H), 3,41–3,45 (m, 3H), 3,47–3,55 (br s, 2H), 4,48 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,40$ Hz, 3H), 7,49–7,52 (m, 3H), 7,56–7,67 (br s, 1H), 7,77–7,88 (br s, 1H). Gefunden: C, 54,78; H, 7,71; N, 8,57. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 4,1 \text{ HCl} \times 1,3 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 54,80; H, 7,72; N, 8,81%. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +17,9$ deg [c 0,52, MeOH].

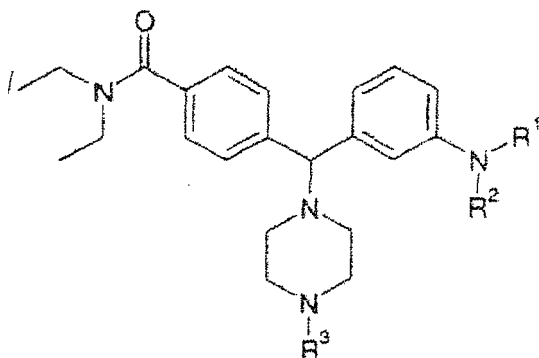
VERBINDUNG 79: 4-[(R)-13-[Cyclohexyl(methyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid



[0223] Synthetisiert unter Verwendung von ZWISCHENPRODUKT 5b (250 mg; 0,54 mmol) und unter Anwendung des für VERBINDUNG 78 beschriebenen Verfahrens. Erhalten wurden 189 g; 79% Ausbeute über zwei Stufen. Reinheit (HPLC-215nm): > 99%; optische Reinheit (chirale HPLC-215nm): > 99%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 1,11 (t, $J = 7,52$ Hz, 3H), 1,21–1,32 (br s, 5H), 1,51–1,58 (m, 3H), 1,71–1,86 (br s, 2H), 3,11–3,18 (m, 5H), 3,22–3,33 (br s, 3H), 3,41–3,45 (m, 3H), 3,47–3,55 (br s, 2H), 4,48 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,40$ Hz, 3H), 7,49–7,52 (m, 3H), 7,56–7,67 (br s, 1H), 7,77–7,88 (br s, 1H). Gefunden: C, 53,87; H, 7,45; N, 8,39. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 4,8 \text{ HCl} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ erfordert C, 53,86; H, 7,45; N, 8,66%. $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -16,3$ deg [c 0,51, MeOH].

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:



I

wobei

R^1 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-9} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-9} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, $\text{R}^8\text{-C(=O)-}$, $\text{R}^8\text{-S(=O)-}$, $\text{R}^8\text{-NHC(=O)-}$, $\text{R}^8\text{-C=S-}$ und $\text{R}^8\text{-NH-C(=S)-}$, wobei R^8 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-9} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-9} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, wobei die bei der Definition von R^1 und R^8 verwendeten C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-9} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-9} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -R, - NO_2 , -OR, -Cl, -Br, -I, -F, - CF_3 , - C(=O)R , - C(=O)OH , - NH_2 , -SH, -NHR, - NR_2 , -SR, - SO_3H , - SO_2R , -S(=O)R, -CN, -OH, - C(=O)OR , - C(=O)NR_2 , - NRC(=O)R , und - NRC(=O)OR substituiert sind, wobei R unabhängig ausgewählt ist aus -H, C_{3-6} -Alkyl und Phenyl;

R^2 ausgewählt ist aus -H und C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, - CF_3 , -OH, C_{1-3} -Alkoxy, und Halogen; und

R^3 ausgewählt ist aus -H, C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, wobei C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, halogeniertem C_{1-6} -Alkyl, - NO_2 , - CF_3 , C_{1-6} -Alkoxy

und Halogen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₉-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₉-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₉-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₉-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

R² ausgewählt ist aus -H und C₁₋₃-Alkyl; und

R³ ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, wobei

R¹ für R⁹-CH₂- steht, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Oxido-pyridyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Thienylmethyl, Furylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Pyrrolylmethyl, Thiazolylmethyl und N-Oxido-pyridylmethyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

R² und R³ für Wasserstoff stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyrrolyl und Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus

C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyrrolyl und Thiazolyl.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₃₋₆-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen.

R² für -H oder C₁₋₃-Alkyl steht; und

R³ für -H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl steht, wobei C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei

R¹ ausgewählt ist aus 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, t-Butyl, 2-Methyl-1-propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Cyclononyl;

R² ausgewählt ist aus -H, Methyl, Ethyl, 1-Propyl und 2-Propyl; und

R³ ausgewählt ist aus -H, Methyl, Ethyl, Allyl, 3,3-Dimethyl-allyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methoxyethyl und 3-Methoxy-1-propyl.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ ausgewählt ist aus R⁸-C(=O)-, R⁸-S(=O)₂, R⁸-S(=O)-, R⁸-NHC(=O)-, R⁸-C(=S)- und R⁸-NH-C(=S)-, wobei R⁸ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; wobei C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

R² für -H steht; und

R³ ausgewählt ist aus -H und C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei R⁸ ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl, Phenethyl und Cyclohexyl,

wobei Phenyl, Benzyl, Phenethyl und Cyclohexyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Methyl, Methoxy und Halogen.

10. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

N,N-Diethyl-4-((S)-piperazin-1-yl){3-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid;

N,N-Diethyl-4-((R)-piperazin-1-yl){3-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid;

4-[(S)-[3-(Benzylamino)phenyl](piperazin-1-yl) ethyl]-N,N-diethylbenzamid;

N,N-Diethyl-4-((R)-piperazin-1-yl){3-[(thien-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid;

N,N-Diethyl-4-((S)-piperazin-1-yl){3-[(thien-2-ylmethyl)amino]phenyl)methyl}benzamid;

N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(2-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl}benzamid;

4-[(R)-[3-(Benzylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-piperazin-1-yl{3-[(thien-3-ylmethyl)amino]phenyl}methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)piperazin-1-yl{3-[(thien-3-ylmethyl)amino]phenyl}methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(3-furylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-phenylethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-piperazin-1-yl{3-[[4-trifluormethyl]benzyl]amino}phenyl}methyl]benzamid; 4-[(R)-{3-[(Cyclopentylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-{3-[(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[methyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[ethyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[methyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[ethyl(phenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylmethyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-(Cyclopentylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-(Cycloheptylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-(Cyclooctylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-(Cyclononylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(4-methylphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(4-methylphenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(3-Chlorophenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-{3-[(3-Chlorophenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-{3-[(2-Fluorophenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-{3-[(2-Fluorophenyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-(Benzoylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(phenylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(S)-[3-(Benzoylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(phenylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(2-methyl-2-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[[[(3-fluorophenyl)acetyl]amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylacetyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-{3-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Benzylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-[(Anilinoarboyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-{3-[(Anilincarboylthioyl)amin]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(S)-{3-(Dipropylamino)phenyl}-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-1-piperazinyl[3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(R)-[3-(Dipropylamino)phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-[[[4-(3-pyridinyl)phenyl]methyl]amino]phenyl]methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-1-piperazinyl[3-[(2-chinolinylmethyl)amino]phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(R)-[3-[(2,2-Diphenylethyl)amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-[[[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[3-[[[4-(4-phenoxyphenyl)methyl]amino]phenyl]-1-piperazinylmethyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl[3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-(Aminophenyl)[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-{3-(Aminophenyl)[4-(3-methoxypropyl)piperazin-1-yl]methyl}-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinyl][3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(3-methoxypropyl)-1-piperazinyl][3-(propylamino)phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(S)-[3-(Cycloheptylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-(Cyclooctylamino)phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(S)-{3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenyl}(piperazin-1-yl)methyl]benzamid;
 4-[(R)-{3-(Aminophenyl)[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]methyl}-N,N-diethylbenzamid;

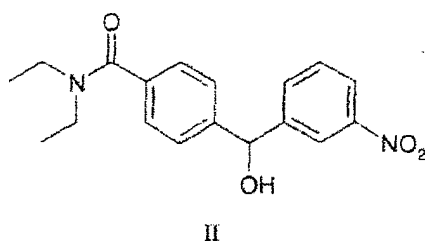
4-[(R)-(3-Aminophenyl)[4-(3-methyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-(3-Aminophenyl)[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(2-propenyl)-1-piperazinyl][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methyl]-benzamid;
 N,N-Diethyl-4-[(R)-[4-(3-methyl-2-butenyl)-1-piperazinyl][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methyl]benzamid;
 4-[(R)-[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl][3-[(2-thienylmethyl)amino]phenyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](4-(propylpiperazin-1-yl)methyl)-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-(Cyclohexylamino)phenyl](4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[4-Allylpiperazin-1-yl][3-(cyclohexylamino)phenyl]methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-[(Cyclohexylacetyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(S)-[3-[(Cyclohexyl(methyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 4-[(R)-[3-[(Cyclohexyl(methyl)amino]phenyl](piperazin-1-yl)methyl]-N,N-diethylbenzamid;
 deren Enantiomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1–10 zur Verwendung als Medikament.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–10 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen, Angst oder funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.

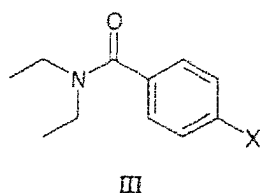
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–10 und einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II,

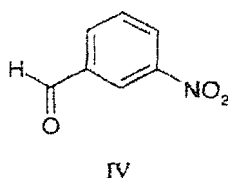


bei dem man

a) eine Verbindung der Formel III

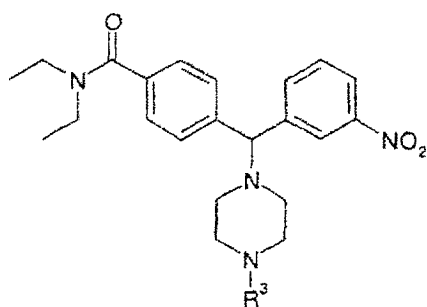


in Gegenwart einer Base mit einem pKa-Wert von über 15 mit einer Verbindung der Formel IV



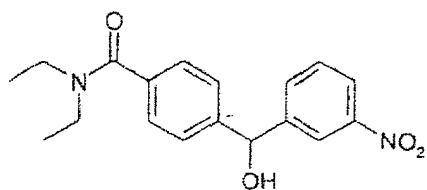
umsetzt, wobei
 X für Halogen steht.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI,



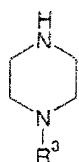
VI

bei dem man:
eine Verbindung der Formel II



II

in Gegenwart von SOX_2 mit einer Verbindung der Formel VII

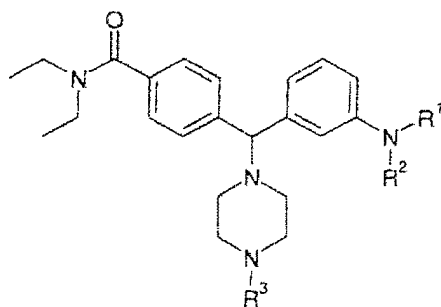


VII

umsetzt und so eine Verbindung der Formel VI bildet,
wobei

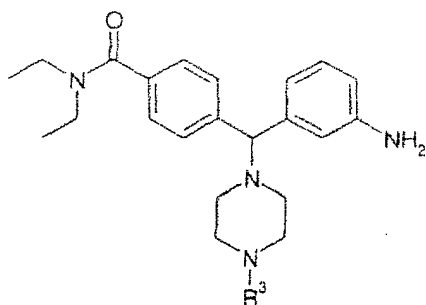
R^3 ausgewählt ist aus -H, C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, wobei C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, halogeniertem C_{1-6} -Alkyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen; und X für Halogen steht.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,



I

bei dem man: eine Verbindung der Formel VIII



VIII

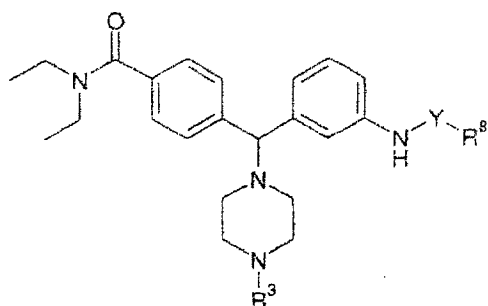
in Gegenwart eines Reduktionsmittels mit R^9 -CHO umgesetzt und so die Verbindung der Formel I bildet, in welcher:

R^1 für R^9 -CH₂- steht, wobei R^9 ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Oxido-pyridyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Thienylmethyl, Furylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Pyrrolylmethyl, Thiazolylmethyl und N-Oxido-pyridylmethyl, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen;

R^2 für -H steht; und

R^3 ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, halogeniertem C₁₋₆-Alkyl, -NO₂, -CF₃, C₁₋₆-Alkoxy und Halogen.

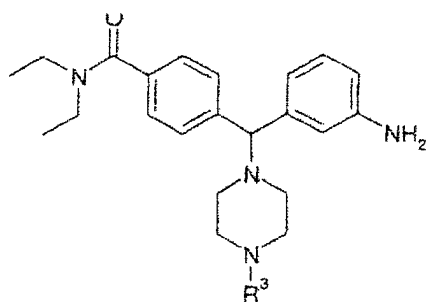
17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX,



IX

bei dem man:

eine Verbindung der Formel VIII,



VIII

mit R^8 -Y-X oder R^8 -Y-O-Y- R^8 umgesetzt, und so die Verbindung der Formel IX bildet, in welcher:

X für Halogen steht;

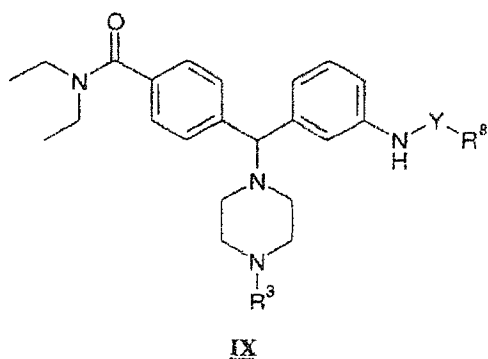
Y ausgewählt ist aus -C(=O)- und -S(=O)₂-;

R^8 ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; wobei C₃₋₆-Alkyl, C₆₋₁₀-Aryl, C₂₋₆-Heteroaryl, C₆₋₁₀-Aryl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl und C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C₁₋₄-Alkyl, -CF₃, -OH, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

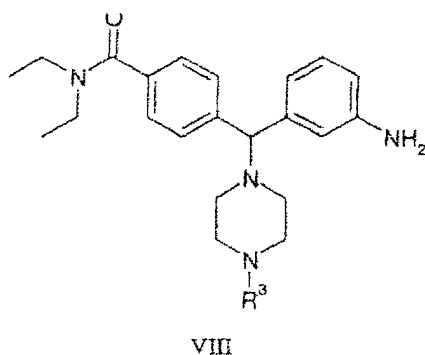
R^3 ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, wobei C₁₋₆-Alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl gegebenenfalls substituiert sind

durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, halogeniertem C_{1-6} -Alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen.

18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX,



bei dem man:
eine Verbindung der Formel VIII,



mit R^8 -Z umsetzt und so die Verbindung der Formel IX bildet,
in welcher

Z ausgewählt ist aus $-NCO$ und $-NCS$;

Y ausgewählt ist aus $-C(=O)NH-$ und $-C(=S)NH-$;

R^8 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl; wobei C_{3-6} -Alkyl, C_{6-10} -Aryl, C_{2-6} -Heteroaryl, C_{6-10} -Aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-6} -Heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl und C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch C_{1-4} -Alkyl, $-CF_3$, $-OH$, C_{1-3} -Alkoxy, Phenoxy, und Halogen; und

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, wobei C_{1-6} -Alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, halogeniertem C_{1-6} -Alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen