



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 30 677 T2 2008.07.17

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 341 777 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 295/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 30 677.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/42949

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 990 644.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/044159

(86) PCT-Anmeldetag: 16.11.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 06.06.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.09.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.09.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 17.07.2008

(30) Unionspriorität:

250203 P 29.11.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

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

(72) Erfinder:

SCHAUS, John Mehnert, Zionsville, IN 46077, US; THOMPSON, Dennis Charles, Indianapolis, IN 46217, US; THOR, Karl Bruce, Morrisville, NC 27560, US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: 1-(2-M-METHANSULFONAMIDOPHENYLETHYL)-4-(M-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZINE UND IHRE AKZEPTABLEN PHARMAZEUTISCHEN SALZE UND SOLVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON INKONTINENZ

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

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

## Beschreibung

### Hintergrund der Erfindung

**[0001]** Die Blasenüberaktivität und Harninkontinenz sind bekannte Zustände, die verschiedene Symptome zeigen, welche bestenfalls peinlich und schlimmstenfalls invalidisierend sind. Diese Zustände sind eine häufige Ursache für die Einweisung von älteren Leuten in Pflegeheime und andere beaufsichtigte Umgebungen. Während es in allen Altersstufen bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern betrifft es eine signifikante Anzahl beider Geschlechter. Es ist gut bekannt, dass viele Kinder nach der gewöhnlichen Toilettengewöhnung an nächtlicher Enuresis und weniger häufig an Harninkontinenz tagsüber leiden und es ist auch gut bekannt, dass ältere Personen oft eine Blasenaktivität oder Harninkontinenz entwickeln, wenn sie älter werden. Jedoch berichten einige Untersuchungen, dass etwa 17% junger, scheinbar gesunder Frauen an einer täglichen Inkontinenz leiden. Daher ist es klar, dass verlässliche und sichere Verfahren der Behandlung der Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz dringend benötigt werden.

**[0002]** Blasenüberaktivität und Harninkontinenz können von verschiedenen neurologischen Störungen hervorrufen, wie Parkinsonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, Spinalstrangverletzung, Schlaganfall und Alzheimerische Erkrankung. Blasenüberaktivität kann auch aus verschiedenen Störungen resultieren, die im unteren Harntrakt lokalisiert sind, wie Prostatitis, Prostatodynie, Urethritis, interstitielle Cystitis, Harntraktinfektion, Ableitungsobstruktion, benigne Prostatahyperplasie, Bestrahlungstherapie der Beckenmuskulatur, Diabetes oder Vulvodynie. Eine Blasenüberaktivität kann auch idiopathisch sein.

**[0003]** Somit ist klar, dass die Blasenüberaktivität und Harninkontinenz heutzutage eine der Haupterkrankungen sind. Sie dürfte etwa 12 Millionen Personen alleine in den Vereinigten Staaten betreffen und mit 15 bis 30% in der Population über einem Alter von 60 Jahren vorkommen. Ihre Behandlung ist derzeit ziemlich unzufriedenstellend.

**[0004]** Die derzeit verwendeten Therapien für bestimmte oben angegebene Zustände lösen oft nicht die Blasenüberaktivität und die Inkontinenz. Beispielsweise behandelt L-Dopa die motorischen Symptome der Parkinsonschen Erkrankung, sondern können die Blasenüberaktivität tatsächlich verschlimmern. Ähnlich kann eine operative Entfernung der Prostata und die Verwendung von alpha-adrenergen Rezeptorantagonisten den Urinfluss verbessern und den Resturin verringern, aber die Symptome der Häufigkeit, Dringlichkeit und Nokturie bleiben oft bestehen.

**[0005]** Die Haupttherapie zur Behandlung von Blasenüberaktivität und Inkontinenz sind Arzneimittel, die muskarisch cholinerge Rezeptorantagonisten ("Anticholinergika") mit einem unterschiedlichen Ausmaß an Calciumkanal-blockierender Aktivität aufweisen. Die einzigen Verbindungen, die in signifikanten Mengen verschrieben werden, sind Tolterodin und Oxybutinin. Eine nicht vorgesehene Verwendung von tricyclischen Antidepressivmitteln, wie Imipramin, das ebenfalls signifikante anticholinerge Eigenschaften zeigt, wird ebenfalls praktiziert. Diese Verbindungen wirken durch die Blockierung der erregenden Effekte von Acetylcholin auf die glatte Muskulatur der Blase und unterdrücken somit die Blasenkontraktionen und verringern die Blasenüberaktivität. Unglücklicherweise unterdrücken diese Verbindungen nicht nur die Blasenüberaktivität, sondern sie unterdrücken auch die normale Blasenaktivität, die zu einer Zunahme an Resturin führt, das heißt die Blase entleert sich nicht vollständig und der verbleibende Urin liefert ein Medium für bakterielles Wachstum und anschließende Harntraktinfektionen. Eine potentielle Zunahme des zurückbleibenden Volumens ist speziell für BPH Patienten problematisch, die bereits Probleme mit Resturin aufgrund der Obstruktion des Urinauslasses, das heißt des Harnleiters aufweisen. Daher sind anticholinerge Arzneimittel für BPH Patienten kontraindiziert. Zusätzlich verursachen alle diese "Anticholinergika" unerwünschte Nebenwirkungen, die für anticholinerge Arzneimittel typisch sind, wie trockener Mund, Verstopfung etc. und die Wirkung der anticholinergen Verbindungen ist nur partiell.

**[0006]** Derzeit sind keine Medikationen zur Behandlung der Stressurinkontinenz indiziert. Die nicht vorgesehene Verwendung von Sympatomimetika, wie Pseudoephedrin, wird durchgeführt, aber die Wirksamkeit ist fraglich. Die einzigen vom Arzt derzeit anerkannten Therapien sind eine Verhaltensänderung, Beckenboden-gymnastik und Operation.

**[0007]** Über die letzten Jahre haben mehrere Studien den Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5HT) bei der Kontrolle der Funktion des unteren Harntrakts einbezogen. 5 HT Enden und verschiedene Rezeptorsubtypen sind innig mit Spinalstrangbereichen assoziiert, die afferente und efferente Komponenten der neuronalen Kontrollzentren des unteren Harntrakts enthalten (Besson und Chaouch, Pain Headache, 9,

64–100 (1987), Y. Hosoya et al., *Exp. Brain Res.* 86, 224–228 (1991), M. Kojima et al., *Cell Tissue Res.*, 229, 23–36 (1983), N. Rajafetra, *J. Corp. Neurol.*, 318, 1–17 (1992), K. B. Thor et al., *Neuroscience*, 55, 235–252 (1993)). Pharmakologische und physiologische Studien haben gezeigt, dass die überwiegenden Effekte auf die 5HT Rezeptoraktivierung auf die Harnblase hemmend sind. (M. J. Epsey et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 221, 167–170 (1992), Fakuda und Koga, *Exp. Brain. Res.*, 83, 303–316 (1991), McMahon und Spillane, *Brain Res.*, 234, 237–249 (1982), Steers und deGroat, *Am. J. Physiol.*, R1441–1449 (1989), K. B. Thor et al., *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 54, 35–42 (1990), Thor und Katofiasc, *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 274, 1014–1024 (1996) und Thor et al., (1998).

**[0008]** Es wurde erkannt, dass es mehrere Typen an 5-HT Rezeptoren gibt. Diese Rezeptoren wurden als 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HP<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> und 5-HT<sub>7</sub> klassifiziert. Die heterogenen dieser Klassen scheinen 5-HT<sub>1</sub> zu sein, die als 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HP<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> (Hamon et al., *Neuropsychopharmacol.* 3 (5/6), 349–360 (1990)) und 5-HT<sub>1E</sub> (Leonhardt et al., *J. Neurochem.* 53 (2), 465–471 (1989)) subklassifiziert werden. Ein humanes Gen, das eine zusätzliche 5-HT<sub>1</sub> Subklasse exprimiert, nämlich 5-HT<sub>1F</sub>, wurde von Kao und Kollegen (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 408–412 (1993)) isoliert.

**[0009]** Daher ist klar, dass es einen nicht befriedigten Bedarf für Pharmazeutika gibt, die zur Behandlung der Blasenüberaktivität und Harninkontinenz wirksam und frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind. Die vorliegende Erfindung liefert solche Pharmazeutika.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0010]** [Fig. 1A](#), [Fig. 1B](#) und [Fig. 1C](#) – Die Wirkung der Kontrollinfusion von Kochsalzlösung, der Kontrollinfusion von Essigsäure und nach GR127935 während der Infusion von Essigsäure auf die Aktivität des externen Urethrasphinkters EMG und den Blasendruck.

**[0011]** [Fig. 2A](#), [Fig. 2B](#) und [Fig. 2C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von Zolmitriptan auf die Blasenkapazität, Blasenkontraktionsfrequenz und die externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

**[0012]** [Fig. 3A](#), [Fig. 3B](#) und [Fig. 3C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von GR127935 auf die Blasenkapazität, Blasenkontraktionsfrequenz und externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

**[0013]** [Fig. 4A](#), [Fig. 4B](#) und [Fig. 4C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von GR46611 auf die Blasenkapazität, Blasenkontraktionsfrequenz und externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

**[0014]** [Fig. 5A](#), [Fig. 5B](#) und [Fig. 5C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von LY217101 auf die Blasenkapazität, Blasenkontraktionsfrequenz und externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

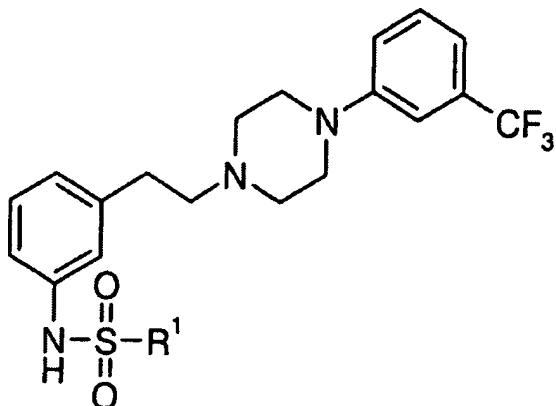
**[0015]** [Fig. 6A](#), [Fig. 6B](#) und [Fig. 6C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von LY217101 nach WAY100635 auf die Blasenkapazität, Blasenkontraktionsfrequenz und externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

**[0016]** [Fig. 7A](#), [Fig. 7B](#) und [Fig. 7C](#) – Die Wirkung der Verabreichung von LY217101 in einem einzelnen Experiment, gefolgt von der Verabreichung von WAY100635 und zweitens durch die Verabreichung von LY217101 auf die Blasenkapazität, die Herzfrequenz, den Blasendruck und die externe Urethrasphinkter EMG Aktivität.

**[0017]** Die WO 97 23 466 A betrifft neue Piperazin- und Piperidinverbindungen, die zur Therapie brauchbar sind, insbesondere zur Behandlung von Schmerz. Die EP 0 099 741 A betrifft therapeutische oder präventive Mittel gegen die häufige Urinierung oder Harninkontinenz, die als Wirkstoff eine Verbindung mit einer Troponstruktur oder ein pharmakologisch annehmbares Salz hiervon enthält.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0018]** Die vorliegende Erfindung liefert Verbindungen der Formel I



Formel I

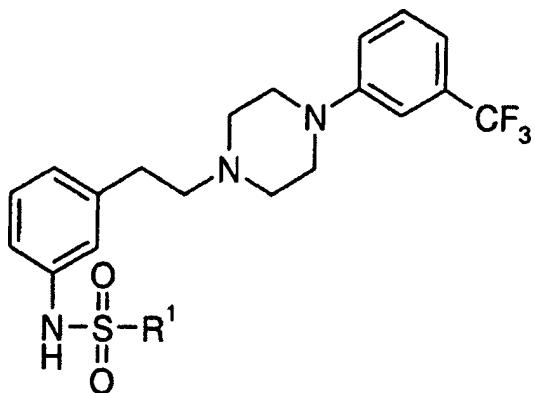
worin R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl steht, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate hiervon.

**[0019]** Gemäß einem weiteren Aspekt liefert die vorliegende Erfindung die vorliegende Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz.

**[0020]** Zusätzlich liefert die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Behandlung der Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz.

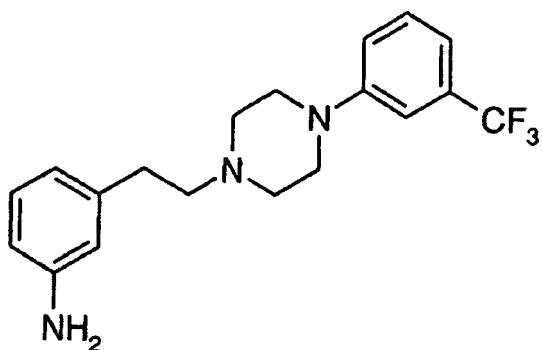
**[0021]** Ferner liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

**[0022]** Die Erfindung liefert ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



Formel I

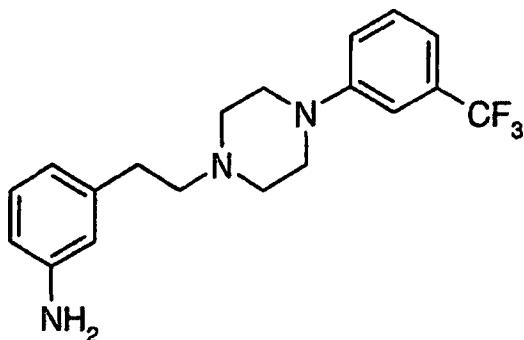
worin R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl steht, das eine Sulfonylierung einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel

$C_1-C_4$  AlkylISO<sub>2</sub>Lg umfasst,  
worin Lg für eine geeignete Abgangsgruppe steht.

**[0023]** Ferner liefert die Erfindung eine Verbindung der Formel



Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0024]** Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck "LY217101" auf 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazin (siehe späteres Beispiel 1).

**[0025]** Wie hierin verwendet bezieht sich der Ausdruck " $C_1-C_4$  Alkyl" auf gerade oder verzweigte, monovalente, gesättigte aliphatische Ketten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und umfasst unter anderem Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und t-Butyl. Es ist verständlich, dass in Bezug auf den Substituenten R<sup>1</sup> Methyl bevorzugt ist.

**[0026]** Die vorliegende Erfindung umfasst die Hydrate und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate der durch die Formel I definierten Verbindung. Die erfindungsgemäße Verbindung kann eine ausreichend basische funktionelle Gruppe aufweisen und demnach mit jeder aus mehreren anorganischen und organischen Säuren unter Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes reagieren.

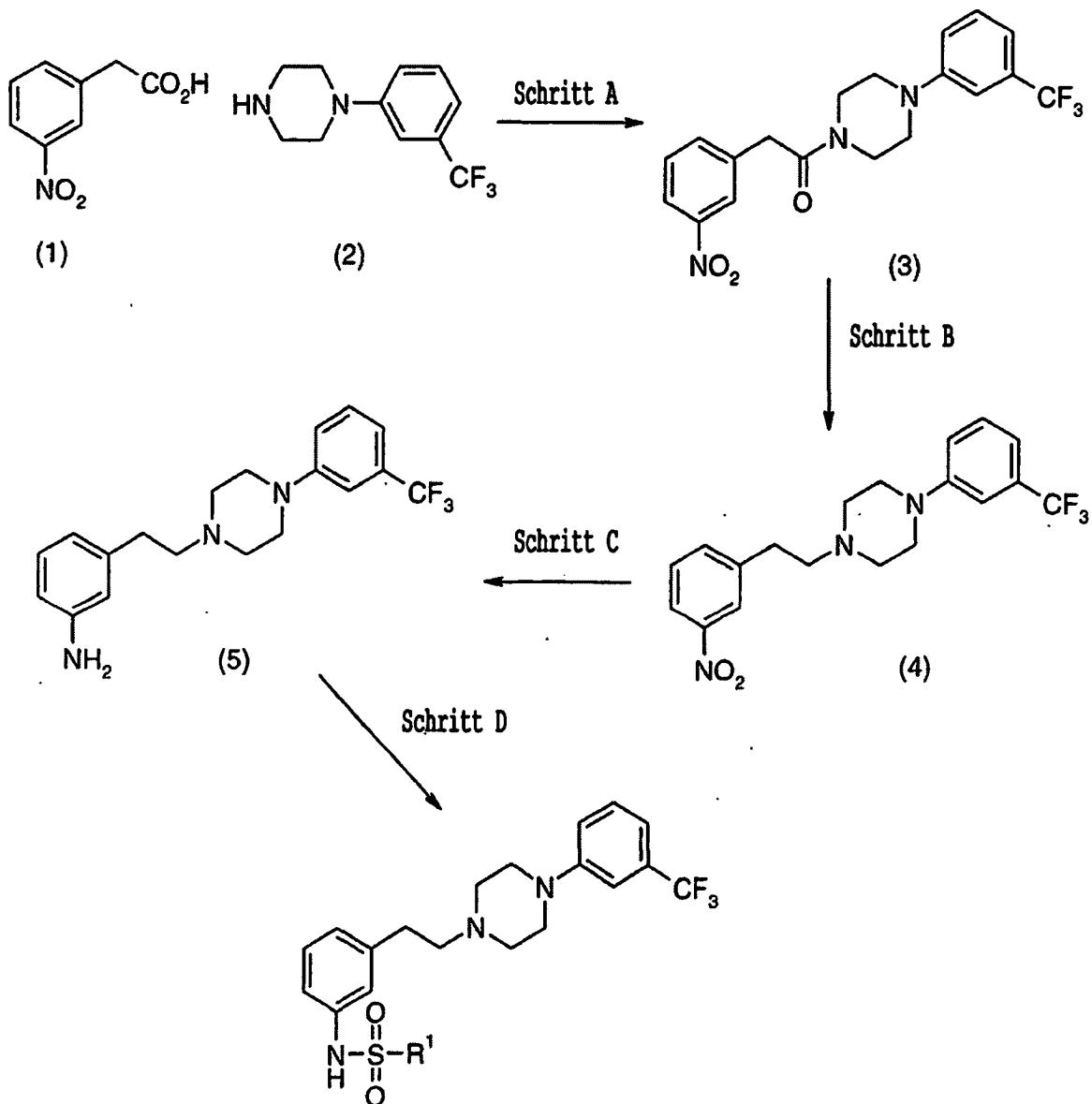
**[0027]** Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbares Salz" wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf Salze der Verbindungen der Formel I, die im wesentlichen nicht toxisch gegenüber lebenden Organismen sind. Typische pharmazeutisch annehmbare Salze beinhalten die Salze, die durch die Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure oder organischen Säure hergestellt werden. Solche Salze sind auch als Säureadditionssalze bekannt. Solche Salze umfassen die pharmazeutisch annehmbaren Salze, die in Journal of Pharmaceutical Science, 66 2-19 (1977) aufgeführt sind, die dem Fachmann bekannt sind.

**[0028]** Säuren, die im allgemeinen zur Bildung von Säureadditionssalzen verwendet werden, sind anorganische Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, und organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Oxalsäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Kohlensäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Benzoësäure, Essigsäure und dergleichen. Beispiele für solche pharmazeutisch annehmbaren Salze sind Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Bromid, Hydrobromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprat, Caprylat, Acrylat, Ascorbat, Formiat, Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Isobutyrat, Caproat, Heptanoat, Propiolat, Glucuronat, Glutamat, Propionat, Phenylpropionat, Salicylat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Malat, Maleat, Hydroxymaleat, Mandelat, Mesylat, Nicotinat, Isonicotinat, Cinnamat, Hippurat, Nitrat, Stearat, Phtalat, Terephthalat, Butin-1,4-dioat, Butin-1,4-dicarboxylat, Hexin-1,4-dicarboxylat, Hexin-1,6-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Dinitrobenzoat, o-Acetoxybenzoat, Naphthalin-2-benzoat, Phthalat, p-Toluolsulfonat, p-Brombenzolsulfonat, p-Chlorbenzolsulfonat, Xylosulfonat, Phenylacetat, Trifluoracetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Laktat,  $\alpha$ -Hydroxybutyrat, Glycolat, Tartrat, Hemitartrat, Benzolsulfonat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Propansulfonat, Hydroxyethansulfonat, 1-Naphthalinsulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, 1,5-Naphthalindisulfonat, Mandelat, Tartrat und dergleichen. Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind solche, die mit Mineralsäuren gebildet werden wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, und solche die mit organischen Säuren wie Maleinsäure, Oxalsäure und Methansulfonsäure gebildet werden. Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Salze sind Hydrochlorid, Hydrobromid, Oxalat, Maleat, Methansulfonat und Hemitartrat. Das am meisten bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Salz ist das Hydrochlorid.

**[0029]** Es sollte darauf geachtet werden, dass das einzelne Gegenion, das einen Teil jedes Salzes dieser Erfindung bildet, nicht entscheidend ist, so lange das Salz als Ganzes pharmakologisch annehmbar ist und so lange das Gegenion keine unerwünschten Eigenschaften für das Salz als Ganzes verursacht. Es ist ferner verständlich, dass die obigen Salze Solvate bilden können oder in im wesentlicher unkomplexierter Form vorkommen, wie der wasserfreien Form. Wie hierin verwendet bezieht sich der Ausdruck "Solvat" auf einen molekularen Komplex, worin das Lösemittelmolekül, wie das Kristallisierungslösungsmittel, in das Kristallgitter eingebaut wird. Wenn das in das Solvat eingebaute Lösungsmittel Wasser ist, wird der molekulare Komplex Hydrat genannt. Pharmazeutisch annehmbare Solvate umfassen Hydrate, Methanolate, Ethanolate, Acetonitrilate und dergleichen.

**[0030]** ^Die Verbindung der Formel I kann durch Techniken und Verfahren hergestellt werden, die für den Fachmann leicht verfügbar sind, indem er beispielsweise die in Schema I beschriebenen Verfahren befolgt. Alle Substitutionen sind wie vorher definiert, falls nichts anderes angegeben ist. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Fachmann leicht erhältlich.

Schema I



Formel I

**[0031]** In Schema I, Schritt A wird 3-Nitrophenylessigsäure (1) mit N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluor-m-tolyl)piperazin (2) unter in der Technik bekannten Bedingungen unter Bildung des Amids (3) gekuppelt. Beispielsweise wird 3-Nitrophenylessigsäure (1) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst, wie Toluol und mit einem Überschuss an Oxalylchlorid behandelt. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur für etwa 1 bis 3 Stunden röhren und wird

dann vorsichtig erhitzt, bis eine Exothermie auftritt. Nachdem die Exothermie nachgelassen hat wird die Reaktion für etwa 2 bis 4 Stunden am Rückfluss erhitzt und dann unter Bildung des Säurechlorids konzentriert. Das Säurechlorid wird dann in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Aceton gelöst und die Lösung wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung eines Äquivalents N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluor-m-tolyl)piperazin (2) und eines Äquivalents einer geeigneten Base, wie Natriumcarbonat, in einem geeigneten Lösemittelgemisch gelöst, wie Wasser/Aceton (1:1). Die Temperatur wird unter 30°C gehalten. Nachdem die Zugabe vollständig ist wird die Reaktion für etwa 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Amid (3) wird dann durch in der Technik gut bekannte Verfahren isoliert, wie Extraktion. Beispielsweise wird Aceton im wesentlichen verdampft und der zurückbleibende wässrige Rückstand wird mit einem geeigneten organischen Lösemittel extrahiert, wie Diethylether. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser, 2 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum unter Bildung des Amids (3) konzentriert.

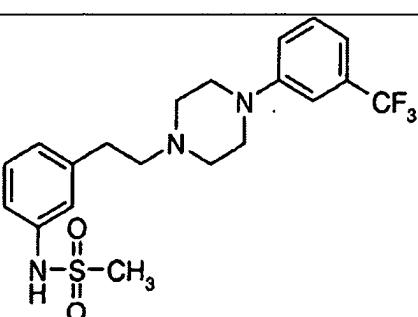
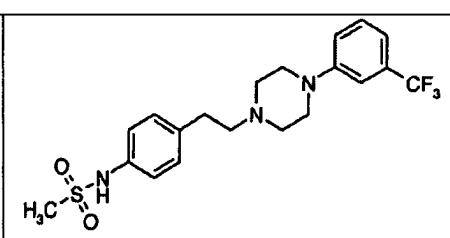
**[0032]** In Schema I, Schritt B wird das Amid (3) unter Standardbedingungen unter Bildung des Piperazins (4) reduziert. Beispielsweise wird das Amid (3) in einem geeigneten organischen Lösemittel gelöst, wie Tetrahydrofuran und dann zu einem geeigneten Reduktionsmittel gegeben, wie Boran. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur für etwa 10 bis 20 Stunden gerührt. Sie wird dann auf etwa 0°C bis 5°C gekühlt und mit wässriger Säure behandelt, wie 2 N HCl. Das organische Lösemittel wird aus dem Reaktionsgemisch verdampft und es wird überschüssige wässrige Säure zugegeben, wie 6 N HCl. Das Gemisch wird dann bei etwa 90°C für etwa 1 Stunde erhitzt. Das Piperazin (4) wird dann durch in der Technik gut bekannte Verfahren isoliert und gereinigt, wie Extraktion. Beispielsweise wird das gekühlte Gemisch mit einer geeigneten wässrigen Base, wie Natriumhydroxidlösung, unter Erreichung eines pH von mehr als 12 behandelt. Die basisch gemachte Lösung wird dann mit einem geeigneten organischen Lösemittel extrahiert, wie Diethylether. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum unter Bildung des Piperazins (4) konzentriert.

**[0033]** In Schema I, Schritt C wird das Piperazin (4) weiter unter Bedingungen reduziert, die in der Technik gut bekannt sind, um das Amin (5) zu erhalten. Beispielsweise wird das Piperazin (4) mit einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Ethanol gelöst und die Lösung wird mit einer katalytischen Menge an Raney Nickel behandelt. Das Reaktionsgemisch wird dann bei etwa 60 psi unter Wasserstoff gesetzt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur für etwa 2 Stunden hydriert. Das Produkt wird dann mittels bekannter Techniken und Verfahren isoliert und gereinigt. Beispielsweise wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat wird unter Vakuum konzentriert. Der rohe Rückstand wird dann aus einem geeigneten organischen Lösemittel umkristallisiert, wie Hexan, um das gereinigte Amin (5) zu erhalten.

**[0034]** In Schema I, Schritt D wird das Amin (5) unter Standardbedingungen mit einer Verbindung der Formel I  $C_1-C_4$  Alkyl-SO<sub>2</sub>Lg unter Bildung des  $C_1-C_4$  Alkylsulfonamids der Formel I unter in der Technik gut bekannten Bedingungen sulfonyliert. Lg steht für eine geeignete Abgangsgruppe, wie Cl, Br und dergleichen. Beispielsweise wird das Amin (5) in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Pyridin gelöst und auf weniger als 10°C gekühlt. Die Lösung wird dann mit etwa 1,25 Äquivalenten an  $C_1-C_4$  Alkyl-SO<sub>2</sub>Lg behandelt, wie Methylsulfonylchlorid. Die Reaktion wird dann bei Raumtemperatur für etwa 10 bis 20 Stunden gerührt. Das  $C_1-C_4$  Alkylsulfonamid der Formel I wird dann unter Verwendung von Standardtechniken isoliert und gereinigt, wie Extraktion und Chromatographie. Beispielsweise wird das obige Reaktionsgemisch in kaltes Wasser gegossen und das Gemisch wird mit einem geeigneten organischen Lösemittel extrahiert, wie Diethylether. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der rohe Rückstand wird dann durch Blitzchromatographie auf Silicagel mit einem geeigneten Eluenten gereinigt, wie Methylchlorid/Methanol, um das gereinigte  $C_1-C_4$  Alkylsulfonamid der Formel I als freie Base zu erhalten.

**[0035]** Das pharmazeutisch annehmbare Salz der Formel I wird leicht durch den Fachmann hergestellt. Beispielsweise wird die freie Base in einem geeigneten organischen Lösemittel, wie Methanol oder einem Gemisch aus Methanol/Diethylether gelöst und mit einer Säure behandelt, wie Oxalsäure oder Chlorwasserstoffsaure. Das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösemittel, wie Ethylacetat/Methanol unter Bildung des pharmazeutisch annehmbaren Salzes der Verbindung der Formel I umkristallisiert.

**[0036]** Die Tabelle I zeigt die Ergebnisse der Bindungsaffinität als  $K_i$  in nM oder % Verdrängung von 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin im Vergleich zu 1-(2-p-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (siehe US 3 170 926 A) an 6 Serotoninrezeptoren.

Rezeptor		
5-HT <sub>1B</sub>	1,7 nM	94,9 nM
5-HT <sub>1D</sub>	1,2 nM	55,3 nM
5-HT <sub>1A</sub>	0,95 nM	3,45
5-HT <sub>1E</sub>	3876 nM	5 % bei 1000 nM
5-HT <sub>1F</sub>	32,3 nM	14 % bei 1000 nM
5-HT <sub>7</sub>	103,8 nM	45

**[0037]** Die Tabelle zeigt, dass 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin eine 56 fach höhere Affinität für den 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptor aufweist als 1-(2-p-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin. Zusätzlich zeigt die Tabelle I, dass 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin eine 45 fach höhere Affinität für den 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor aufweist als 1-(2-p-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin. Die obigen Daten unterstützen die Folgerung, dass 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin eine überraschende und unerwartet hohe Bindungsaffinität für die 5-HT<sub>1D</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren im Vergleich zu dem entsprechenden Regiosomeren 1-(2-p-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin aufweist.

**[0038]** Der Ausdruck "kombinierter 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist" wird, wie er in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, gewählt, um eine Verbindung zu bezeichnen, die ein voller oder partieller Agonist an den 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren ist. Eine Verbindung, die ein partieller Agonist am 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor ist, muss eine ausreichende Aktivität zeigen, um die Blasenkapazität und die Sphinkter EMG Aktivität um mindestens 20% zu erhöhen. Während ein partieller Agonist für jede intrinsische Aktivität der Erfindung brauchbar sein kann, sind partielle Agonisten mit mindestens etwa 50% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) bevorzugt und partielle Agonisten mit mindestens etwa 80% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) bevorzugter. Volle Agonisten an den 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren sind am meisten bevorzugt.

**[0039]** Der Ausdruck "kombinierter 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist", wie er in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, wird gewählt, um eine Verbindung zu bezeichnen, die ein voller oder partieller Agonist an den 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren ist. Eine Verbindung, die ein partieller Agonist am 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor ist, muss eine ausreichende Aktivität aufweisen, um die Blasenkapazität und die Sphinkter EMG Aktivität um mindestens 20% zu erhöhen. Während ein partieller Agonist jeder intrinsischen Aktivität für die Erfindung brauchbar sein kann, sind partielle Agonisten mit mindestens etwa 50% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) bevorzugt und partielle Agonisten mit mindestens etwa 80% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) sind bevorzugter. Volle Agonisten an den 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren sind am bevorzugtesten.

**[0040]** Der Ausdruck "5-HT<sub>1B</sub> Rezeptoragonist" wird, wie er in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, gewählt, um eine Verbindung zu bezeichnen, die ein voller oder partieller Agonist am 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptor ist. Eine Verbindung, die ein partieller Agonist am 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptor ist, muss eine ausreichende Aktivität aufweisen, um die Blasenkapazität und die Sphinkter EMG Aktivität um mindestens 20% zu erhöhen. Während ein partieller Agonist jeder intrinsischen Aktivität für die Erfindung brauchbar sein kann, sind partielle Agonisten mit mindestens etwa 50% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) bevorzugt und partielle Agonisten mit mindestens etwa 80% Agonisteffekt (E<sub>max</sub>) sind bevorzugter. Ein voller Agonist am 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptor ist am bevorzugtesten.

**[0041]** Der Ausdruck "5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist" wird, wie er in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, gewählt, um eine Verbindung zu bezeichnen, die ein voller oder partieller Agonist am 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor ist. Eine Verbindung, die ein partieller Agonist am 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor ist, muss eine ausreichende Aktivität aufweisen, um die Blasenkapazität und die Sphinkter EMG Aktivität um mindestens 20% zu erhöhen.

Während ein partieller Agonist jeder intrinsischen Aktivität für die Erfindung brauchbar sein kann, sind partielle Agonisten mit mindestens etwa 50% Agonisteffekt ( $E_{max}$ ) bevorzugt und partielle Agonisten mit mindestens etwa 80% Agonisteffekt ( $E_{max}$ ) sind bevorzugter. Ein voller Agonist am 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptor ist am bevorzugtesten.

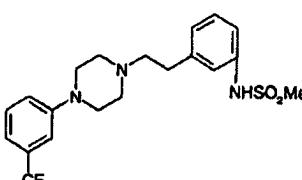
**[0042]** Der Ausdruck "5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoragonist" wird, wie er in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, gewählt, um eine Verbindung zu bezeichnen, die ein voller oder partieller Agonist am 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor ist. Eine Verbindung, die ein partieller Agonist am 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor ist, muss eine ausreichende Aktivität aufweisen, um die Blasenkapazität und die Sphinkter EMG Aktivität um mindestens 20% zu erhöhen. Während ein partieller Agonist jeder intrinsischen Aktivität für die Erfindung brauchbar sein kann, sind partielle Agonisten mit mindestens etwa 50% Agonisteffekt ( $E_{max}$ ) bevorzugt und partielle Agonisten mit mindestens etwa 80% Agonisteffekt ( $E_{max}$ ) sind bevorzugter. Ein voller Agonist am 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor ist am bevorzugtesten.

**[0043]** Es wird erkannt, dass die Verbindungen, die eine volle oder partielle Agonistaktivität an den 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und/oder 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren aufweisen, wie dies oben definiert ist, eine Aktivität an zusätzlichen Rezeptoren aufweisen können. Beispielsweise wird eine Verbindung, die eine volle oder partielle Agonistaktivität an den 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren aufweist, eine volle oder partielle Agonistaktivität am 5-HT<sub>1F</sub> Rezeptor oder nicht-5-HT Rezeptoren aufweisen, wie adrenergen oder cholinergen Rezeptoren.

**[0044]** Die Tabelle II zeigt die Ergebnisse der Bindungsaktivität als  $K_i$  in nM oder % Verdrängung der Verbindung der Formel I an 6 Serotoninrezeptoren.

Tabelle II

Bindungs- und Funktionsdaten in klonierten humanen Serotoninrezeptoren

	Struktur		5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1E</sub>	5-HT <sub>1F</sub>	5-HT <sub>7</sub>
Formel I		$K_i$	0,95	1,7	1,2	3876	32,3	103,8
		$EK_{50}$		0,9	0,7		161,5	
		$E_{max}$		88,2	93,4		95,5	
		$K_b$						
			Agonist	Agonist	Agonist			

**[0045]** Die Tabelle II zeigt, dass die Verbindung der Formel I ein Agonist an den 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren ist.

**[0046]** Demnach liefert die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz.

**[0047]** Die Ausdrücke "Behandlung" oder "behandeln", wie sie hierin verwendet werden, beziehen sich auf die allgemein anerkannte Bedeutung, die das Verhindern, die Prävention, das Zurückdrängen und Verlangsamten, das Anhalten oder die Umkehr der Progression oder Schwere eines entstehenden Symptoms umfassen. Daher umfassen die Verbindungen dieser Erfindung sowohl die therapeutische als auch die prophylaktische Verabreichung.

**[0048]** Wie hierin verwendet umfassen die Ausdrücke "Blasenüberaktivität" und "Detrusorüberaktivität" die Aktivität der Harnblase, die Symptome der Harnfrequenz, des Harndrangs, Nokturie und/oder Harninkontinenz. Der Ausdruck "Harnfrequenz" bezieht sich, wie er hierin verwendet wird, auf ein Bedürfnis, die Blase häufig zu entleeren. Der Ausdruck "Harndrang" bezieht sich auf eine dringende Empfindung einer bevorstehenden Entleerung, die nicht kontrollierbar sein kann. Der Ausdruck "Nokturie" ist, wie er hierin verwendet wird, als häufiges Erwachen während des Schlafs zur Entleerung definiert. Die mit Blasenüberaktivität zusammenhängenden Zustände umfassen unter anderem Blasenhyperaktivität, Blasenhyperreflexie, instabile Blase, neurogene Blase und ungehemmte Blasenkontraktionen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist es verständlich, dass die Ausdrücke "Blase" und "Detrusor" austauschbar sind.

**[0049]** Wie hierin verwendet bezieht sich der Ausdruck "Harninkontinenz" auf die unfreiwillige Entleerung einer Urinmenge, die aus einer Blasenaktivität resultiert, aus dem Körper des Patienten durch den Patienten.

**[0050]** Der Ausdruck "Drangharninkontinenz" bezieht sich für die Zwecke der Erfindung auf die unfreiwillige Entleerung jeder Urinmenge, die aus einer Blasenaktivität resultiert, aus dem Körper des Patienten durch den Patienten. Die Dranginkontinenz wird durch einen übermäßigen Druck in der Blase verursacht.

**[0051]** Der Ausdruck "Stressharninkontinenz" bezieht sich für die Zwecke der vorliegenden Erfindung auf eine unfreiwillige Entleerung jeder Urinmenge, die aus einem schwachen Urethrasphinkter resultiert, aus dem Körper des Patienten durch den Patient. Ein schwacher Urethrasphinkter, der eine Leckage oder einen Urin während einem Husten, Lachen oder Niesen in Abwesenheit einer Blasenüberaktivität erlaubt, führt zu einer Stressinkontinenz.

**[0052]** Die Harninkontinenz ist eine Manifestation des Versagens der Kontrolle der Muskeln des Harnspinkters und der Blase. Diese Muskeln sind im Gleichgewicht, wenn das System gut funktioniert. Der Harnspinkter kann ausreichend stark sein, um den Druck zurückzuhalten, der durch die Blasenmuskeln ausgeübt wird, außer wenn das Individuum den Sphinkter bewusst entspannt, um zu urinieren. Eine Inkontinenz resultiert, wenn der Druck in der Blase als Ergebnis einer übermäßigen Kraft zu groß ist, die durch die Blasenmuskeln ausgeübt wird oder wenn der Harnspinkter zu schwach ist, um den normalen Druck in der Blase zurückzuhalten. Inkontinenz wird verbreitet als Dranginkontinenz und Stressinkontinenz klassifiziert. Es werden oft Patienten mit sowohl Drang- als auch Stressinkontinenz beobachtet, ein Zustand, der hierin als "gemischte Harninkontinenz" oder "gemischte Inkontinenz" bezeichnet wird. Es ist verständlich, dass Dranginkontinenz, Stressinkontinenz und gemischte Inkontinenz in den Umfang des Ausdrucks Harninkontinenz oder Inkontinenz fallen.

**[0053]** Die Anwendungen der vorliegenden Erfindung werden verwendet, um die Blasenüberaktivität und Harninkontinenz entweder alleine oder in Kombination bei Patienten jeden Alters zu behandeln, die einer solchen Behandlung bedürfen. Die Anwendungen der vorliegenden Erfindung werden zur Behandlung und Kontrolle von Harninkontinenz jeden oder aller der Stress-, Drang- und gemischten Typen bei Patienten jeden Alters verwendet, die einer solchen Behandlung bedürfen. Die Ursache der Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz ist für den Nutzen der Erfindung nicht entscheidend. Beispielsweise werden Inkontinenzen, die durch die Schädigung des zentralen Nervensystems, des peripheren Nervensystems, der Muskeln der Blase oder des Harnleiters und Infektionen der Blase oder des Harnleiters verursacht werden, alle wirksam durch die vorliegende Verwendung behandelt.

**[0054]** Die Typen der Blasenüberaktivität und Harninkontinenz, die aus verschiedenen neurologischen Störungen resultieren oder hierdurch verursacht wurden, wie parkinsonsche Erkrankung, multiple Sklerose, Spinalstrangverletzung, Schlaganfall und Alzheimersche Erkrankung, werden wirksam durch die vorliegende Anwendung behandelt. Ferner werden eine Blasenüberaktivität und Inkontinenz, die aus verschiedenen Störungen resultieren, die im unteren Harntrakt lokalisiert sind, wie Prostatitis, Prostatodynie, Urethritis, Detrusorinstabilität, interstitielle Cystitis, Harntraktinfekt, Auslassobstruktion, benigne Prostatahyperplasie, Diabetes oder Vulvodynie, wirksam durch die vorliegende Anwendung behandelt. Ferner werden eine Blasenüberaktivität und Harninkontinenz, die durch eine Beckenoperation, Bestrahlungstherapie der Beckenmuskulatur oder anatomische Veränderungen in der Geometrie der Blase und des Harnleiters, Harnleiterstörung als Ergebnis einer Einstellung der Östrogenbildung und Blasenhyperaktivität alle wirksam behandelt. Schließlich werden die Blasenüberaktivität und Inkontinenz, die idiopathisch sind, alle durch die Verwendung der vorliegenden Erfindung behandelt.

**[0055]** Es wird durch die folgenden Beispiele gezeigt, dass die Verwendungen der vorliegenden Erfindung die Fähigkeit zur Erhöhung des wirksamen Volumens der Blase und gleichzeitig zur Erhöhung der Kontraktionsfähigkeit und der Nervensystemkontrolle der Muskeln aufweisen, die den Harnleiter steuern. Demnach ist es klar, dass die vorliegende Erfindung sowohl die Blasenüberaktivität als auch Inkontinenz kontrolliert, indem sie das wirksame Volumen der Blase erhöht und die unfreiwillige Muskelaktivität um die Blase herum verringert. Ferner kontrolliert die vorliegende Erfindung die Stressinkontinenz durch die zunehmende Kontrolle des Harnleitersphinkters und der Verbesserung des Tonus der Harnleitermuskulatur.

**[0056]** Erwachsene weibliche Katzen werden mit alpha-Chloralose (50–75 mg/kg i. v.) betäubt. Ein Katheter wird in die Arteria carotis zur Messung des systemischen Blutdrucks und der Herzfrequenz inseriert. Ein zweiter Katheter wird in die Radialvene zur Verabreichung von Arzneimitteln inseriert. Nach einer Laparotomie entlang der Mittellinie wird die Blase durch die Kuppel kanüliert, um eine Infusion von Flüssigkeiten zu erlauben und den intravesikulären Druck aufzuzeichnen. Der Harnleiter bleibt bestehen um eine Expulsion von Flüssigkeiten während der Reflexmikturition zu erlauben.

**[0057]** Es werden transvesikale Cystometrogramme (CMGs) durch die Entleerung der Blase, Starten einer

Infusion (0,5 ml/min) mit Kochsalzlösung und Notierung des Volumens aufgezeichnet, bei der die Flüssigkeitsfreisetzung und die Blasenkontraktion auftreten (das heißt Mikturition). Dieses Volumen ist als Blasenkapazität definiert. Die EMG Aktivität wird aus der periurethralen Muskulatur mit bipolaren Hakenelektroden aufgezeichnet, die innerhalb von 0,5 cm des urethralen Meatus über einen intravaginalen Zugang plaziert werden. Nach der Ermittlung der Blasenkapazität und der EMG Aktivität unter den Bedingungen der Kochsalzinfusion wird die Infusionskanüle gewechselt, um 0,5% Essigsäurelösung zu infundieren und die Cystometrie wird wiederholt.

**[0058]** Nach der Cystometrie kann sich die Blase kontinuierlich füllen, was rhythmische Blasenkontraktionen hervorruft, die durch eine Flüssigkeitsfreisetzung begleitet sind. Während dieser Zeit der rhythmischen Blasenaktivität wird der Träger oder das Arzneimittel verabreicht. Innerhalb von 5 Minuten wird die Blase entleert, es wird ein weiteres CMG ausgeführt und die Blasenkapazität und die EMG Aktivität werden erneut gemessen. Die Blase wird dann kontinuierlich unter Bildung von rhythmischen Kontraktionen mit Flüssigkeitsfreisetzung gefüllt und die Frequenz dieser rhythmischen Kontraktionen wird über einen Zeitraum von 15 Minuten gemessen, um die Arzneimittelleffekte auf die Kontraktionsfrequenz aufzuzeichnen. Das Verfahren wird mit steigenden Dosen an Arzneimittel unter Bildung einer kummulativen Dosis-Reaktionskurve wiederholt.

**[0059]** GR46611 und GR127935 werden mit der Zugabe von wenigen Tropfen an Essigsäure in die Kochsalzlösung gelöst. Alle anderen Arzneimittel werden in Kochsalzlösung gelöst.

**[0060]** Unter Kontrollbedingungen ([Fig. 1A](#)) werden große (30–50 cm H<sub>2</sub>O), schnelle Zunahmen des intravesikulären Druck, das heißt Mikturitionskontraktionen, die durch einen zentralen Reflexweg vermittelt werden, werden nach einer Infusion von etwa 5 ml Kochsalzlösung in eine anfänglich leere Blase aufgezeichnet. Das Volumen, bei der diese Mikturitionskontraktionen auftreten, definiert die Blasenkapazität. Nach dem Wechsel zur Infusion der Essigsäure ([Fig. 1B](#)) werden die Blasenkapazität, die Kontraktionsamplitude und die Kontraktionsdauer verringert, während die Kontraktionsfrequenz erhöht ist. Es wird eine sehr geringe periurethrale EMG Aktivität während der Infusion von Kochsalzlösung aufgezeichnet und verringert sich leicht während der Infusion der Essigsäure ([Fig. 2](#) und [3](#)). Die geringe Menge an EMG Aktivität, die in Kontrollperioden aufgezeichnet wird, tritt während oder unmittelbar nach einer Blasenkontraktion auf und setzt sich aus phasischen Aktivitätsausbrüchen zusammen (jeder Ausbruch dauert 150–300 msec), der durch kurze (150–350 msec) Perioden Ruhe getrennt ist.

**[0061]** Die Verabreichung entweder eines kombinierten 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten, wie Zolmitriptan und GR127935 oder eines kombinierten 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten, wie GR46611 und LY217101 ruft Dosis-abhängige Erhöhungen in der Blasenkapazität ([Fig. 2A](#), [Fig. 3A](#), [Fig. 4A](#) und [Fig. 5A](#)) hervor. Die Erhöhung in der Blasenkapazität wird nicht durch Veränderungen in der Amplitude oder Dauer der Kontraktionen nach der Erreichung der Mikturitionsschwellenwertvolumina begleitet ([Fig. 1C](#) und [Fig. 7A](#)). Die Verabreichung von Zolmitriptan, GR127935, GR46611 und LY217101 verringert auch die Häufigkeit der Mikturitionskontraktionen ([Fig. 2B](#), [Fig. 3B](#), [Fig. 4B](#) und [Fig. 5B](#)). Die Verabreichung von Zolmitriptan, GR127935, GR46611 und LY217101 erhöht ebenfalls die externe urethrale Sphinkter ("EUS") elektromyographische ("EMG") Aktivität ([Fig. 1C](#), [Fig. 2C](#), [Fig. 3C](#), [Fig. 4C](#), [Fig. 5C](#) und [Fig. 7A](#)).

**[0062]** WAY100635, ein 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptorantagonist, kehrt partiell die Hypotension, Bradycardie, Abnahme in der Kontraktionshäufigkeit und Erhöhung der EMG Aktivität um, die durch die Verabreichung der Verbindung der Formel I ([Fig. 7A](#)) induziert wird. Obwohl die Verabreichung von LY217101 nach WAY100635 keine Hypotension, Bradycardie oder Erhöhung der EMG Aktivität hervorruft, wobei die Verabreichung von LY217101 nach WAY100635 weiterhin die Frequenz der Mikturitionskontraktionen verringert und die Blasenkapazität erhöht ([Fig. 6A](#), [Fig. 6B](#), [Fig. 6C](#) und [Fig. 7C](#)).

**[0063]** Die Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung entweder eines kombinierten 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten oder eines kombinierten 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten die Blasenkapazität erhöht. Die Erhöhung der Blasenkapazität zeigt eine Brauchbarkeit für die Behandlung der Blasenüberaktivität und Inkontinenz an.

**[0064]** Zusätzlich zeigen die Ergebnisse, dass die Verabreichung entweder eines kombinierten 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten oder eines kombinierten 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten die EUS EMG Aktivität erhöht. Die Zunahme der EMG Aktivität zeigt eine Brauchbarkeit für die Behandlung der Stressharninkontinenz an.

**[0065]** Schließlich zeigen die Ergebnisse, dass die Verabreichung entweder eines kombinierten 5-HT<sub>1B</sub> und

5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten oder eines kombinierten 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonisten keine Wirkung auf die Größenordnung der Blasenkontraktion hat, wenn sie die Mikturition erreicht hat, die nach der Behandlung so effizient ist, wie vor der Behandlung. Dies ist im Hinblick auf die Tatsache wichtig, dass die derzeitigen Arzneimittel für Blasenüberaktivität und Inkontinenz, primär Anticholinergika, die verringerte Effizienz der Mikturition verursachen und den Restharn aufgrund von Einbußen der Blasenkontraktionskraft erhöhen.

**[0066]** Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck "Patient" auf einen Säuger, wie eine Ratte, ein Meerschweinchen, eine Maus, eine Katze, einen Hund oder einen Menschen. Es ist verständlich, dass der bevorzugte Patient ein Mensch ist.

**[0067]** Auf der Grundlage von Klinik- und Laborstandardtests und -verfahren kann ein behandelnder Arzt als Fachmann leicht jene Patienten identifizieren, die einer Behandlung auf Blasenüberaktivität und Drangharninkontinenz bedürfen.

**[0068]** Wie hierin verwendet bezieht sich der Ausdruck "wirksame Menge" auf die Menge oder Dosis der Agonistverbindung oder erfindungsgemäßen Agonistverbindung, wie einer Verbindung der Formel I, die den gewünschten Effekt bei Patienten bereitstellen, der sich unter Diagnose oder Behandlung befinden.

**[0069]** Der Ausdruck "Agonistverbindung" oder Agonistverbindungen", wie er hierin verwendet wird, umfasst einen kombinierten 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist, einen kombinierten 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist, einen 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptoragonist in Kombination mit einem 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist und einen 5HT<sub>1A</sub> Rezeptoragonist in Kombination mit einem 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptoragonist und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoragonist.

**[0070]** Eine wirksame Menge kann leicht durch den Diagnostiker als Fachmann durch die Verwendung von herkömmlichen Techniken und Beobachtung der Ergebnisse bestimmt werden, die unter analogen Umständen erhalten werden. Bei der Bestimmung einer wirksamen Menge oder Dosis der verabreichten Verbindung werden mehrere Faktoren durch den diagnostizierenden Arzt in Betracht gezogen, wie unter anderem die Art des Säugers, dessen Größe, Alter und allgemeiner Gesundheitszustand, das Ausmaß oder die Schwere der Krankheit, die Reaktion des einzelnen Patienten, der im einzelnen verabreichte Agonist oder Agonisten, die Verabreichungsart, die Bioverfügbarkeitscharakteristiken der verabreichten Präparation, der ausgewählte Dosierungsplan, die Verwendung von begleitender Medikation und andere relevante Umstände.

**[0071]** Eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I dürfte von etwa 0,001 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (mg/kg/Tag) bis etwa 100 mg/kg/Tag variieren. Bevorzugte Mengen dürften von etwa 0,001 mg/kg/Tag bis etwa 10 mg/kg/Tag variieren. Speziell bevorzugte Mengen dürften von etwa 0,01 mg/kg/Tag bis etwa 1 mg/kg/Tag variieren.

**[0072]** Bei der Ausführung der Behandlung eines Patienten, der an Blasenüberaktivität oder Harninkontinenz leidet, können die erfindungsgemäßen Agonistverbindungen, wie die Verbindung der Formel I in jeder Form oder jedem Modus verabreicht werden, die die Verbindung in wirksamen Mengen bioverfügbar machen, einschließlich der oralen und parenteralen Wege. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel I oral, subkutan, perkutan, intramuskulär, intravenös, transdermal, intranasal, rektal und dergleichen verabreicht werden. Die orale Verabreichung ist im allgemeinen bevorzugt.

**[0073]** Der Fachmann in der Herstellung von Formulierungen kann leicht die geeignete Form und die Verabreichungsart in Abhängigkeit der bestimmten Eigenschaften der ausgewählten Agonistverbindung, dem zu behandelnden Krankheitszustand, der Schwere der Erkrankung und anderer relevanter Umstände auswählen. Der Verabreichungsweg kann auf jede Weise variiert werden, wobei dies durch die physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel und der Bequemlichkeit des Patienten und des Pflegepersonals beschränkt wird.

**[0074]** Es ist ersichtlich, dass wenn die erfindungsgemäßen Agonistverbindungen in Kombination verabreicht werden, jede Agonistverbindung auf einem unterschiedlichen Weg verabreicht werden kann. Beispielsweise kann eines der Arzneimittel über einen Weg verabreicht werden, wie oral, und das andere kann durch einen zweiten Weg verabreicht werden, wie transdermal.

**[0075]** Die Agonistverbindungen der vorliegenden Erfindung, wie die Verbindung der Formel I, können alleine oder in Form von einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Hilfsstoffen verabreicht werden, wobei der Anteil und die Art hiervon durch die Löslichkeit und die chemischen Eigenschaften der ausgewählten Verbindung, dem gewählten Verabreichungsweg und der pharmazeutischen Standardpraxis bestimmt wird. Die erfindungsgemäßen Agonistverbindungen können,

während sie selbst wirksam sind, in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, wie Säureadditionssalze oder Basenadditionssalze, aus Gründen der Stabilität, einfachen Kristallisierbarkeit, erhöhter Löslichkeit und dergleichen formuliert und verabreicht werden.

**[0076]** In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel I im Gemisch oder sonstiger Assoziation mit einem oder mehreren inerten Trägern umfassen. Diese Zusammensetzungen sind beispielsweise als bequemes Mittel zur Ausführung von Bulktransporten oder als pharmazeutische Zusammensetzungen brauchbar.

**[0077]** Insbesondere liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

**[0078]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden durch gut bekannte Verfahren auf eine in der Pharmazie gut bekannte Weise hergestellt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird der Wirkstoff gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder mit einem Träger verdünnt oder in einem solchen Träger eingeschlossen und kann in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann dies ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff dient. Die Zusammensetzungen können vorliegen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Lonzetten, Sachets, Cachets, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen, Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gewichtsprozent des Wirkstoffs enthalten, Weich- und Hartgelatinekapseln, Zäpfchen, sterilen injizierbaren Lösungen und steril verpackten Pulvern.

**[0079]** Einige Beispiele für geeignete Träger, Hilfsstoffe und Verdünnungsmittel sind unter anderem Lactose, Glucose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärkearten, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Tracanth, Gelatine, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die Formulierungen können zusätzlich enthalten Gleitmittel, Netzmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsstoffe, Süßstoffe oder Geschmacksstoffe. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können so formuliert werden, dass sie eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten durch Verwendung von in der Technik bekannten Verfahren bereitstellen.

**[0080]** Die Zusammensetzungen werden vorzugsweise in einer Einheitsdosierungsform formuliert, wobei jede Dosierung etwa 5 mg bis etwa 500 mg, bevorzugter etwa 25 mg bis etwa 300 mg (beispielsweise 25 mg) des Wirkstoffs enthält. Der Ausdruck "Einheitsdosierungsform" bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, die als einmalige Dosierungen für den Menschen oder andere Säuger geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff, die zur Herstellung des gewünschten therapeutischen Effekts berechnet wurde, zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff enthält. Der Ausdruck "Wirkstoff" bezieht sich beispielsweise auf eine Verbindung der Formel I.

**[0081]** Im allgemeinen werden alle Zusammensetzungen gemäß Verfahren hergestellt, die in der pharmazeutischen Chemie üblich sind. Eine Gruppe typischer Zusammensetzungsformulierungen ist im folgenden angegeben, aber die Prinzipien solcher Formulierungen sind so gut bekannt, dass keine detaillierte Diskussion bereitgestellt wird.

#### Formulierung 1

**[0082]** Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung folgender Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	5
Stärke, getrocknet	445
Magnesiumstearat	10
Gesamt	460 mg

#### Formulierung 2

**[0083]** Eine Tablette wird unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

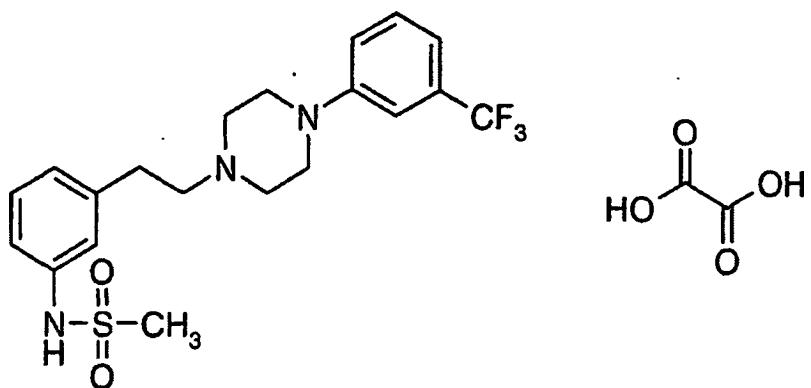
	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	10
mikrokristalline Cellulose	640
pyrogen hergestelltes Siliciumdioxid	10
Stearinsäure	5
Gesamt	665 mg

**[0084]** Die Bestandteile werden vermischt und unter Bildung von Tabletten gepresst, wobei jede 665 mg wiegt.

**[0085]** Die folgenden Beispiele sind nur erläuternd und repräsentieren typische Synthesen der Verbindungen der Formel I, wie sie im allgemeinen oben beschrieben wurden. Die Reagenzien und Ausgangsmaterialien sind für den Fachmann leicht erhältlich. Wie hierin verwendet, haben die folgenden Ausdrücke die angegebenen Bedeutungen: "Äqu." steht für Äquivalente, "g" steht für Gramm, "mg" steht für Milligramm, "l" steht für Liter, "ml" steht für Milliliter, "µl" steht für Mikroliter, "mol" steht für Mol, "mmol" steht für Millimol, "psi" steht für Pfund pro Quadratinch, "min" steht für Minuten, "h" steht für Stunden, "°C" steht für Grad Celsius, "TLC" steht für Dünnschichtchromatographie, "HPLC" steht für Hochleistungsflüssigchromatographie, "de" steht für Diastereomerenüberschuss, "i-ProH" steht für Isopropylalkohol, "EtOH" steht für Ethanol, "MeOH" steht für Methanol und "DMF" steht für Dimethylformamid.

### Beispiel 1

Herstellung von 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazinoxalat



Schema I, Schritt A.

**[0086]** Es werden 36,2 g (0,2 mol) an 3-Nitrophenylessigsäure (1) in 400 ml Toluol bei Umgebungstemperatur gerührt, während 87,0 ml (1,0 mol) an Oxalylchlorid tropfenweise zugegeben werden. Nachdem die Zugabe vollständig ist wird die Reaktion für 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wird langsam erhitzt, bis sich eine exotherme Reaktion zeigt (etwa 56°C). Die externe Heizquelle wird dann entfernt, bis die Reaktion abklingt. Das Erhitzen bei Rückflusstemperatur (etwa 95°C) wird für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Ein Eindampfen der Lösung ergibt das Säurechloridzwischenprodukt als viskoses Öl. Das rohe Zwischenprodukt wird in 500 ml Aceton gelöst und diese Lösung wird tropfenweise zu einem gerührten Gemisch gegeben, das enthält: 21,2 g (0,2 mol) Natriumcarbonat, 46,0 g (0,2 mol) N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluor-m-tolyl)piperazin (2), 250 ml Wasser und 250 ml Aceton. Die Temperatur wird unter 30°C unter gelegentlichem Kühlen gehalten. Dieses Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Aceton wird aus dem Reaktionsgemisch eingedampft und die verbleibende Lösung wird mit Diethylether dreimal extrahiert. Die Extrakte werden nacheinander mit Wasser, 2 N HCl Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung zu 69,9 g (97%) des Amids (3) als viskoses Öl eingedampft, das zur Verwendung in der nächsten Reaktion ausreichend rein ist.

### Schema I, Schritt B:

**[0087]** Eine Lösung aus 69,7 g (0,19 mol) des Amids (3), das in 700 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst wird, wird tropfenweise zu 380 ml (0,38 mol) an 1 M Boran/THF Lösung gegeben. Die Temperatur steigt auf 30°C während dieser Zugabe an. Diese entstehende Lösung wird für 16 Stunden auf Umgebungstemperatur ge-

röhrt. Nach dem Kühlen auf 5°C werden 216 ml einer 2 N HCl Lösung tropfenweise zugegeben. Das THF wird aus der entstehenden Lösung eingedampft. Es werden 650 ml einer 6 N HCl Lösung zu dem verbleibenden Rückstand gegeben und dieses Gemisch wird bei etwa 90°C für eine Stunde erhitzt. Es wird gekühlt und mit einer 5 N Natriumhydroxidlösung basisch gemacht (pH>12). Dieses Gemisch wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung unter Bildung von 64,3 g des Piperazins (4) als oranges Öl eingedampft. Durch die Zugabe von einem Äquivalent an p-Toluolsulfonsäure zu der Ethylacetatlösung des obigen Öls fällt das Tosylatsalz aus. Eine Umkristallisation dieses Salzes aus Ethanol ergibt 51,3 g (49%) der gelben Plättchen. Smp. 215–217°C. Analyse C, H, N.

Schema I, Schritt C:

**[0088]** Eine Lösung aus 19,0 g (0,05 mol) des Piperazins (4) als freie Base in 225 ml Ethanol wird über 2,5 g Raney Nickel bei 60 psi und Umgebungstemperatur für 2 Stunden hydriert. Die Lösung wird filtriert und dann zu einem Feststoff eingedampft. Eine Umkristallisation aus Hexan ergibt 10,4 g (59%) des Amins (5) als farblose Kristalle: Smp. 70–72°C. Analyse C, H, N.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,45–2,65 (m, 8H), 3,17–3,27 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 6,32–6,45 (m, 3H), 6,85–7,45 (m, 5H).

**[0089]** Alternativ dazu kann das Schema I, Schritt C, folgendermaßen ausgeführt werden:

Piperazin (4) wird in Ethanol (100%, 60 ml) gelöst und in vier Portionen (3 × 30 ml und 1 × 15 ml) aufgeteilt. Jede der Portionen wird weiter mit Ethanol (100%, 100 ml) gelöst, und Pd/C (10%, 1,5 g für die ersten drei und 1,0 g für die letzte Portion) wird zugegeben. Die entstehende Lösung wird unter H<sub>2</sub> (60 psi) gegeben, wobei zusätzliches H<sub>2</sub> zugegeben wird wo es nötig ist, um 60 psi während der Reduktion aufrecht zu erhalten. H<sub>2</sub> wird jeweils für entsprechend jede Portion nach 20,5, 21,5, 17,5 und 4 h verbraucht. Die Reaktion wird durch positive Ionenmassenspektroskopie bis zur Vollständigkeit aufgezeichnet. Die Portionen werden durch Celite® filtriert und mit absolutem Ethanol gewaschen. Die Portionen werden vereinigt und unter Vakuum unter Bildung des Amins (5) (52,27 g, 99%) zu einem Öl konzentriert.

Schema I, Schritt D:

**[0090]** Zu einer kalten Lösung (<10°C) aus 1,4 g (4,0 mmol) des Amins (5), das in 12,5 ml Pyridin gelöst ist, werden tropfenweise 0,38 ml (5,0 mmol) an Methansulfonylchlorid gegeben. Die entstehende Lösung wird bei Umgebungstemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Lösung wird in 60 ml kaltes Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung zu 2,13 g eines orangen Öls eingedampft. Eine Blitzchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 100/3, Silicagel) ergibt 1,83 g an 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin.

**[0091]** Alternativ dazu kann das Schema I, Schritt D folgendermaßen ausgeführt werden:

Das Amin (5) (47,25 g, 0,135 mol) wird in wasserfreiem Pyridin (420 ml) auf 5°C gekühlt. Methansulfonylchlorid (13 ml, 0,169 mol) wird tropfenweise über 30 min zugegeben, während es bei 5°C gehalten wird. Die Lösung kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird für 16 h gerührt. Die Lösung wird in zwei Portion (250 ml) aufgeteilt und getrennt extrahiert. Jede Portion wird in H<sub>2</sub>O (1 l, 0°C) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O Phasen werden zweimal mit H<sub>2</sub>O und Kochsalzlösung gewaschen. Die gewaschenen Et<sub>2</sub>O Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die getrennten Portionen werden wieder vereinigt und das Lösemittel wird unter Vakuum unter Bildung eines Öls entfernt. Das Öl wird dreimal mit Toluol (250 ml) behandelt und unter Vakuum zur Unterstützung der Entfernung des restlichen Pyridins getrocknet. Das rohe 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(mtrifluormethylphenyl)piperazin wird erhalten (55,9 g, 97%).

**[0092]** Das rohe 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin wird in 4 Ansätze aufgeteilt und auf vier Silicagelsäulen blitzchromatographiert. Die erste Säule aus 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (9,95 g) und Silicagel (550 g) wird mit einem Gradienten an MeOH, der von 1% bis 5% ansteigt, mit 0,1% NH<sub>4</sub>OH und Methylenechlorid als Grundlage eluiert. Die zweite Säule aus 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (10,5 g) und Silicagel (0,55 kg) wird mit Methylenechlorid:MeOH:MH<sub>4</sub>OH (96,5:3:0,5) eluiert. Die dritte und vierte Säule werden mit Silicagel (1,4 kg) gepackt und mit 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (14,64 g und 20,03 g) beladen. Die dritte Säule hat einen Gradienten von 3% bis 5% MeOH und die vierte läuft mit einem Gradienten von 3,5% bis 4% MeOH, beide mit 0,5% NH<sub>4</sub>OH und zurück bleibt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach den Säulen erfolgt eine TLC mit einer mobilen Phase aus Methylenechlorid:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (94:5:1), die mit UV (254

nm) und Ninhydrinfärbung sichtbar gemacht wird. Die Fraktionen mit mehr als 99% Reinheit werden unter Bildung von 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (16,46 g) vereinigt.

**[0093]** Die Bildung des Oxalatsalzes und Umkristallisation aus Ethylacetat/Methanol ergibt 1,66 g (80%) der entgültigen Titelverbindung, 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazinoxalat, als farblose Kristalle. Smp. 164°C. Analyse C, H, N.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,85–3,15 (m, 8H), 3,0 (s, 3H), 3,35–3,50 (m, 4H), 7,0–7,5 (m, 8H), 9,73 (br s, 1H).

### Beispiel 1a

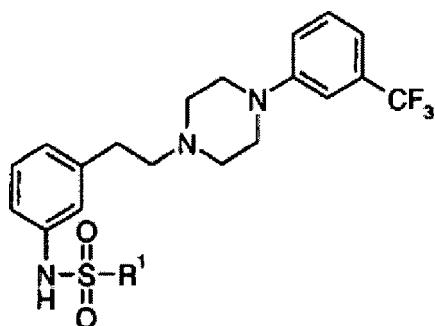
Herstellung von 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid

**[0094]** 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazin (99%, 9,09 g, 21,3 mmol) wird in minimalem wasserfreiem Diethylether gelöst und mit einem Äquivalent an HCl (1 M in Et<sub>2</sub>O, 21,3 ml) behandelt und gerührt. Der entstehende rohe Feststoff wird unter Vakuum zur Trockne gebracht und dann in minimal heißem MeOH gelöst und kann sich langsam abkühlen. Die Lösung wird weiter auf –10°C gekühlt, ehe sie filtriert wird. Der Filterkuchen wird mit eiskaltem Methanol gewaschen und kann unter Bildung eines nicht ganz weißen Pulvers (5,50 g) trocknen. Das Pulver wird in minimal heißem MeOH rückgelöst und kann auf Umgebungstemperatur abkühlen. Die Kristalle werden auf –10°C gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit kaltem MeOH gewaschen und kann unter Bildung von 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid (4,50 g, 45%) trocknen. Smp. 198–199°C. IR (KBr) 1606 cm<sup>–1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 250 MHz, 6 mg/ml)  $\delta$  10,85 (bs, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (m, 4H), 3,98 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,15 (m, 8H), 2,99 (s, 3H). Analyse berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S × HCl: C 51,78, H 5,43, N 9,06. Gefunden: C 51,69, H 5,53, N 8,94.

### Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden Formel



worin R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl steht, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze und Solvate hiervon.

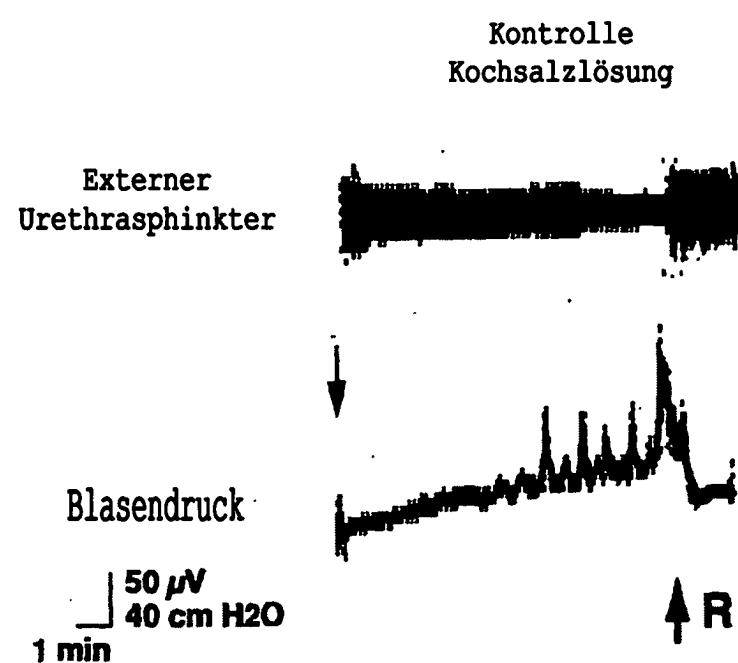
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> für Methyl steht.
3. Verbindung nach Anspruch 1, die 1-(2-m-Methansulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehr pharmazeutisch akzeptable Verdünnungsmittel oder Träger.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon zur Verwendung als ein Pharmazeutikum.
6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer Blasenüberaktivität oder einer Harninkontinenz.
7. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Harninkontinenz eine Harndranginkontinenz ist.
8. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Harninkontinenz eine Harnstressinkontinenz ist.

9. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Harninkontinenz eine gemischte Harninkontinenz ist.

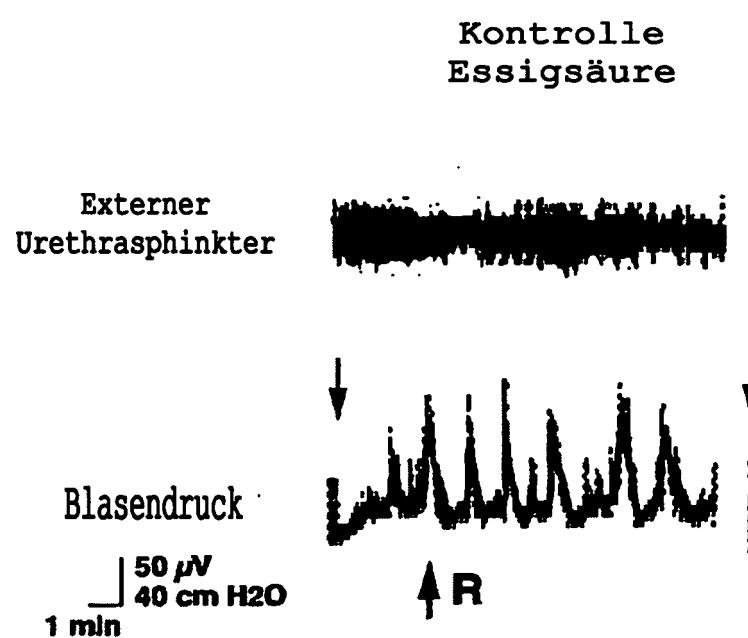
Es folgen 21 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

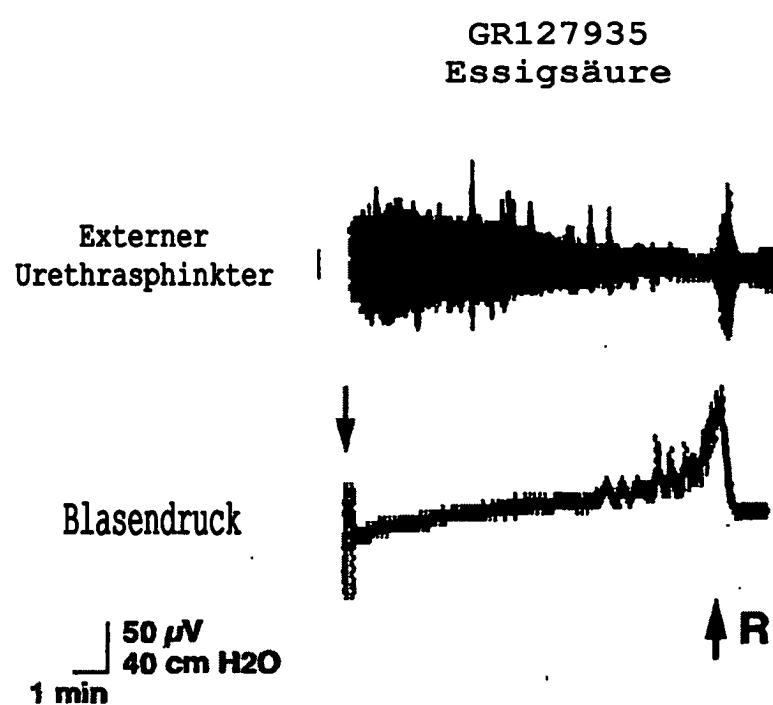
Figur 1A



Figur 1B

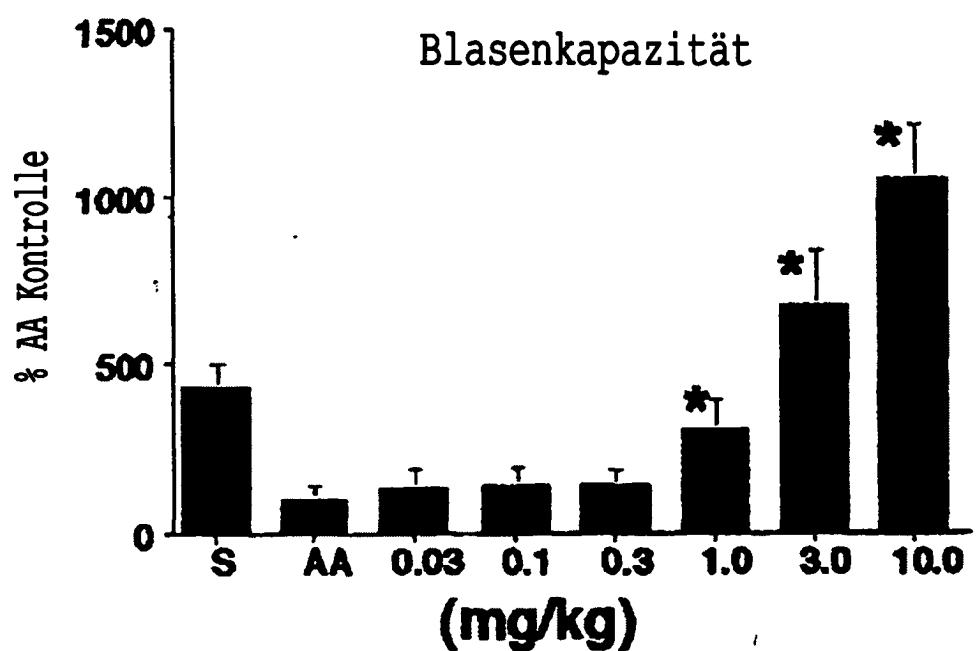


Figur 1C



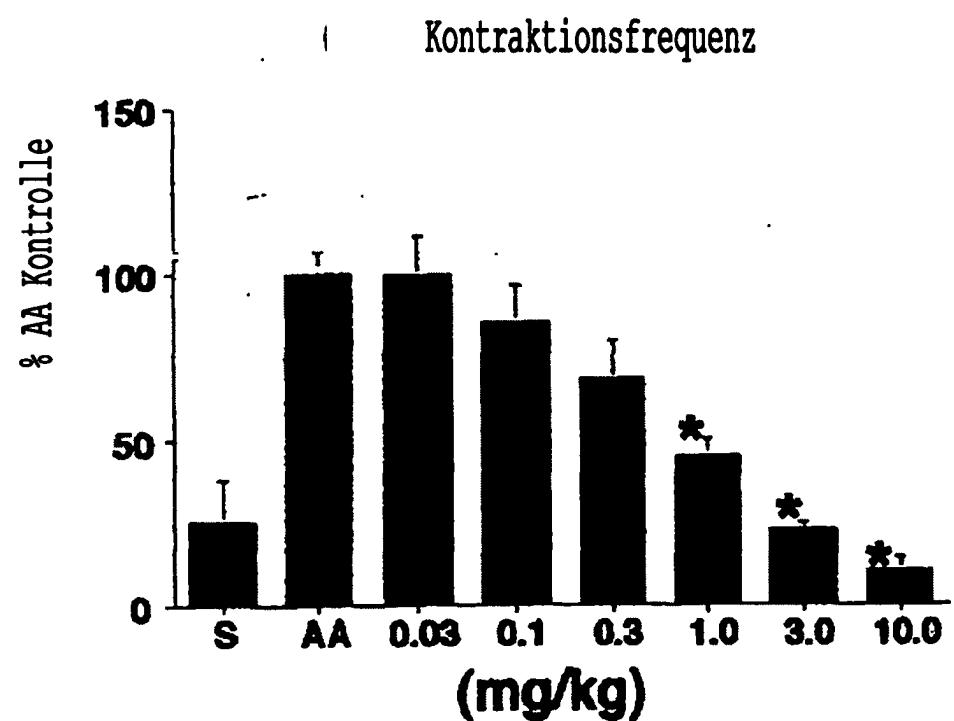
Figur 2A

B. Zolmitriptan



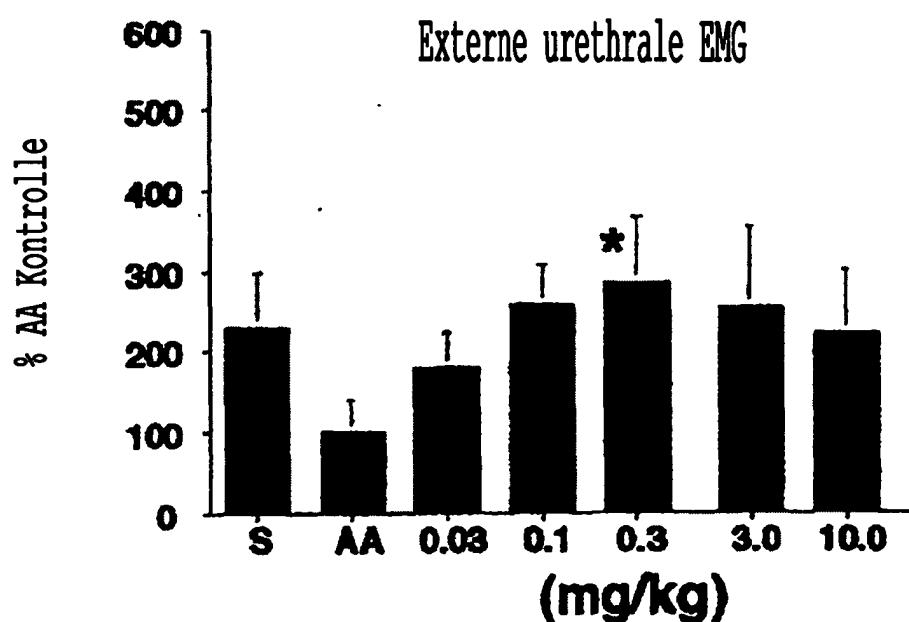
Figur 2B

B. Zolmitriptan



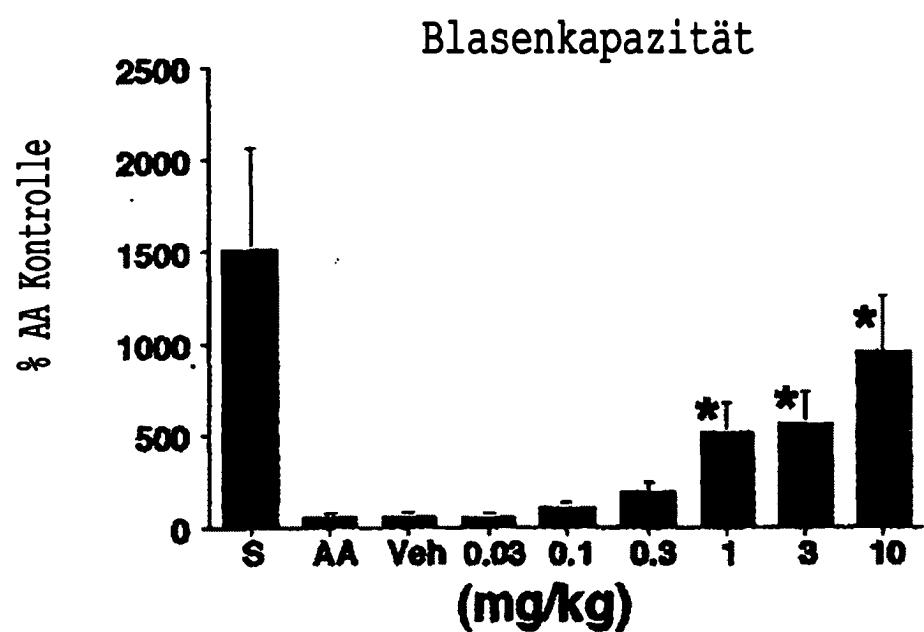
Figur 2C

B. Zolmitriptan



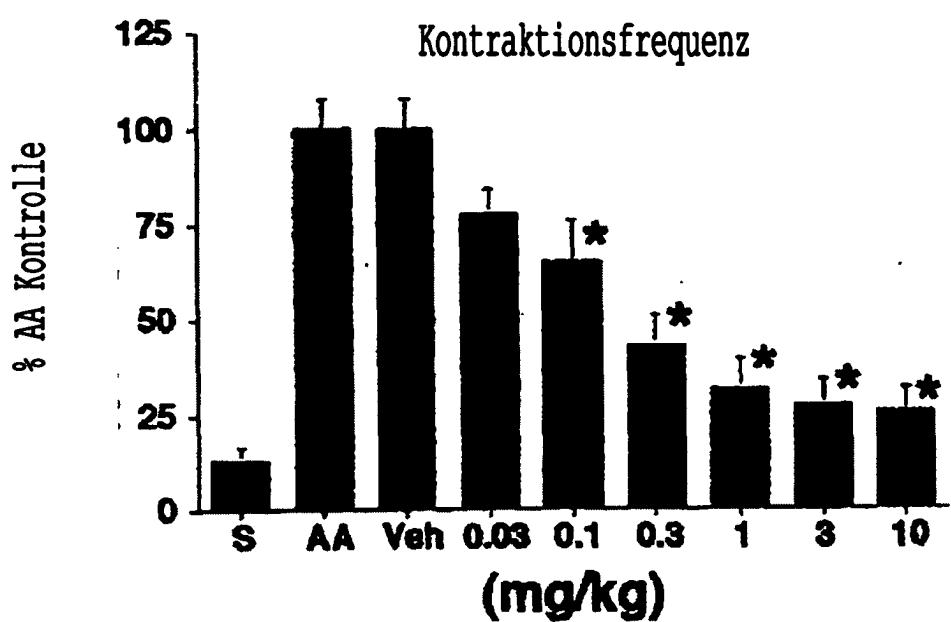
Figur 3A

C. GR127935



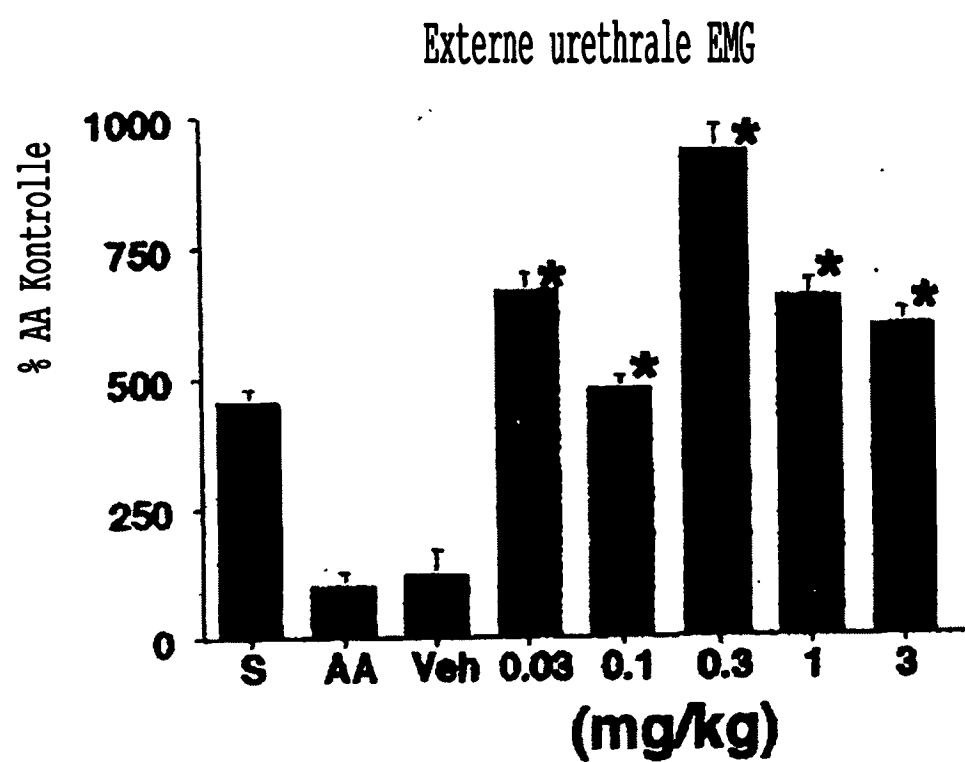
Figur 3B

C. GR127935



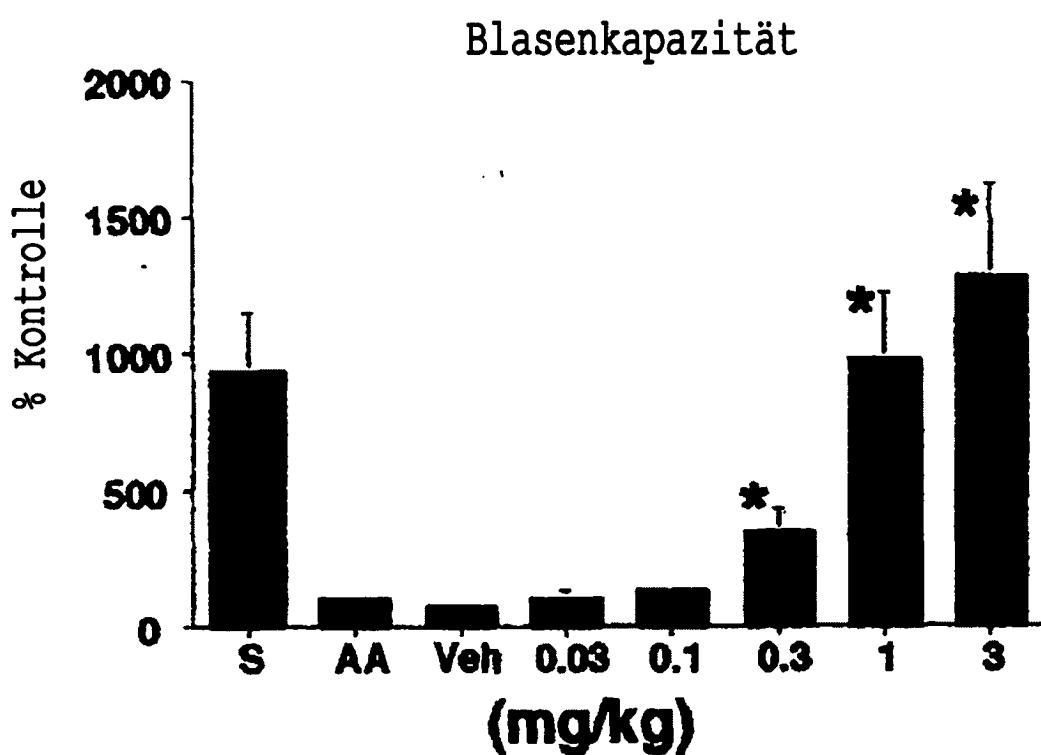
Figur 3C

C. GR127935



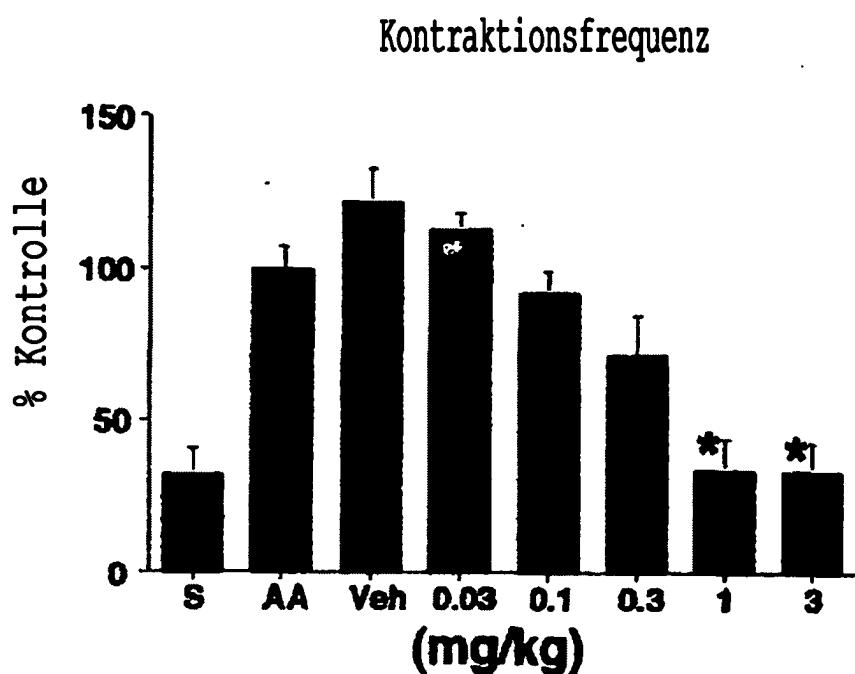
Figur 4A

A. GR46611



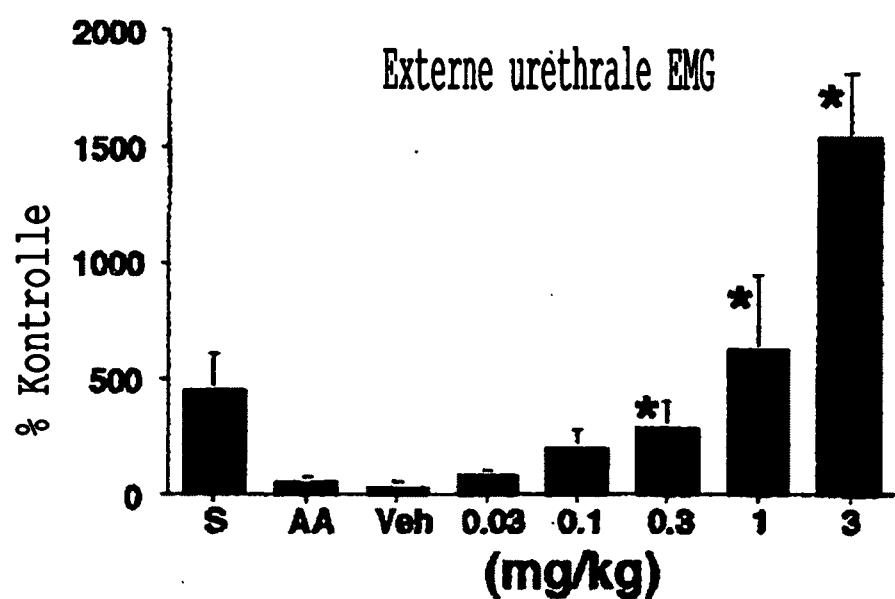
Figur 4B

A. GR46611



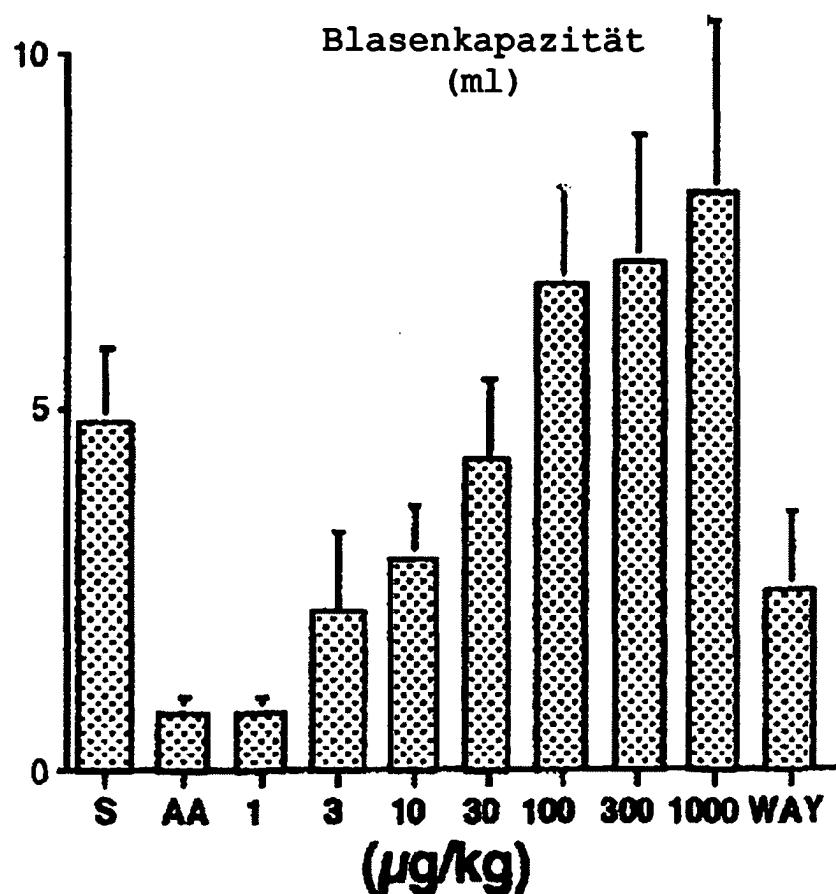
Figur 4C

A. GR46611



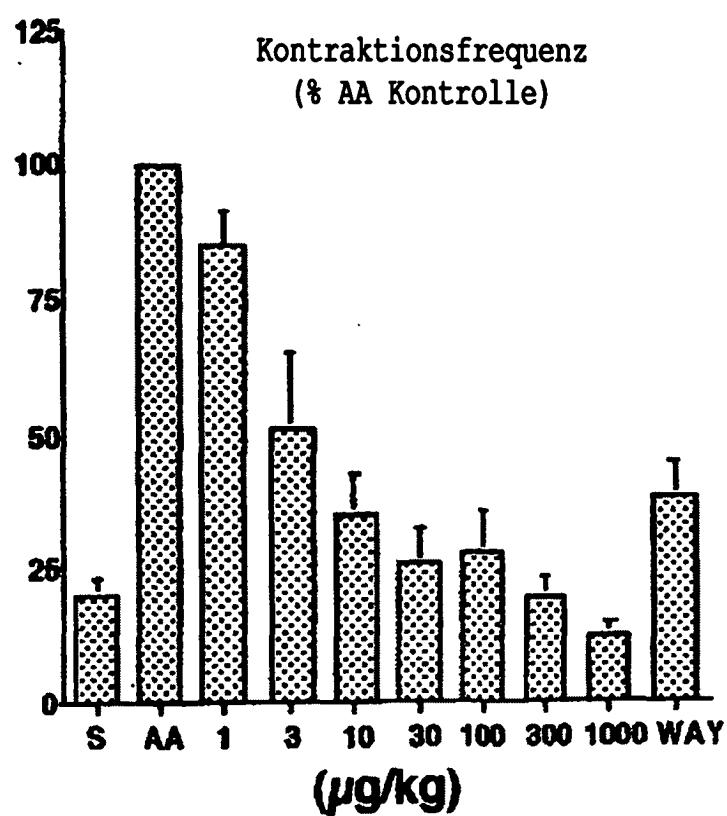
Figur 5A

A. LY217101



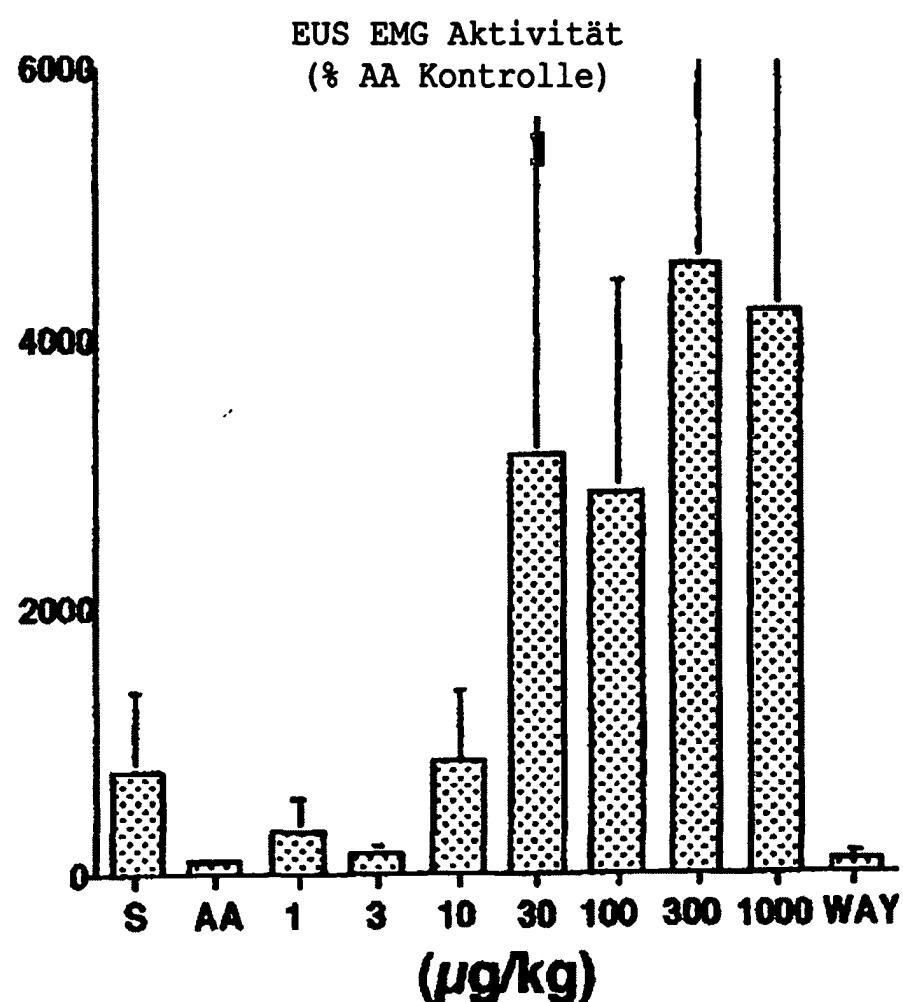
Figur 5B

A. LY217101



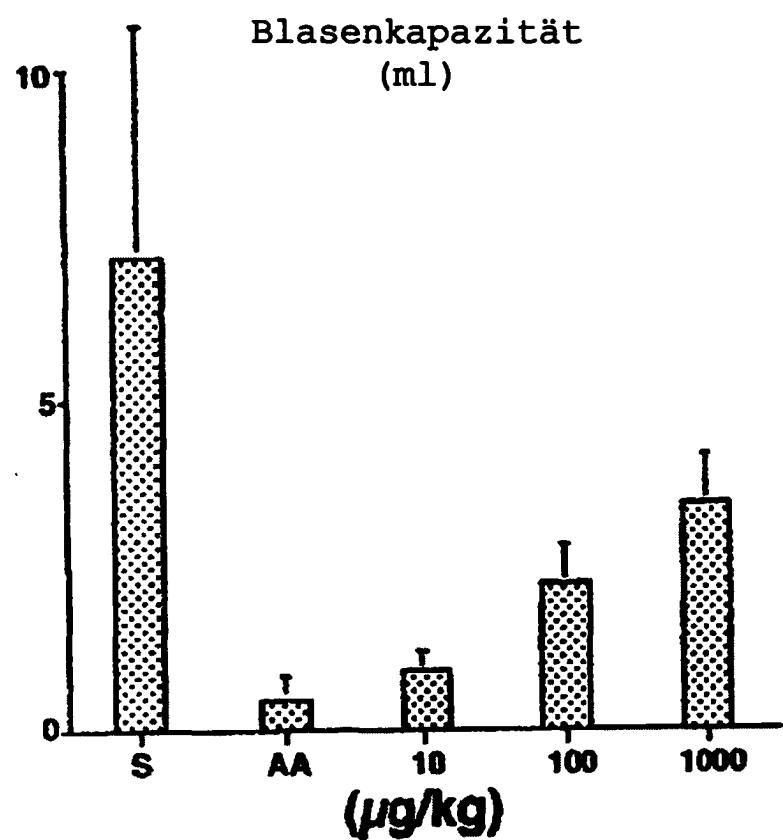
Figur 5C

A. LY217101



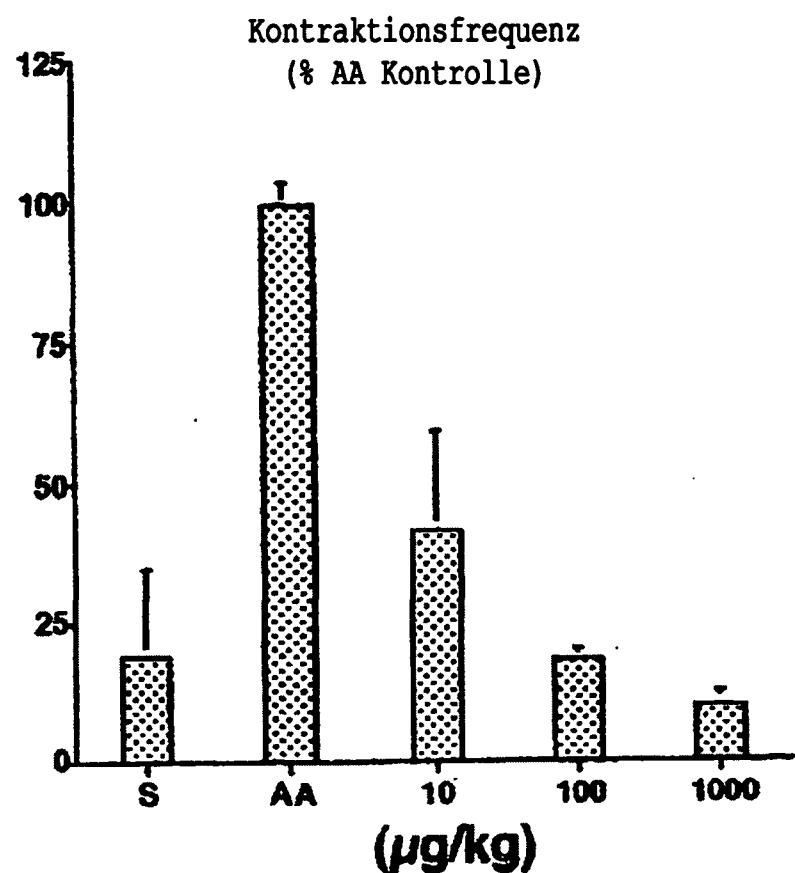
Figur 6A

A. LY217101 nach WAY100635 (0,3 mg/kg)



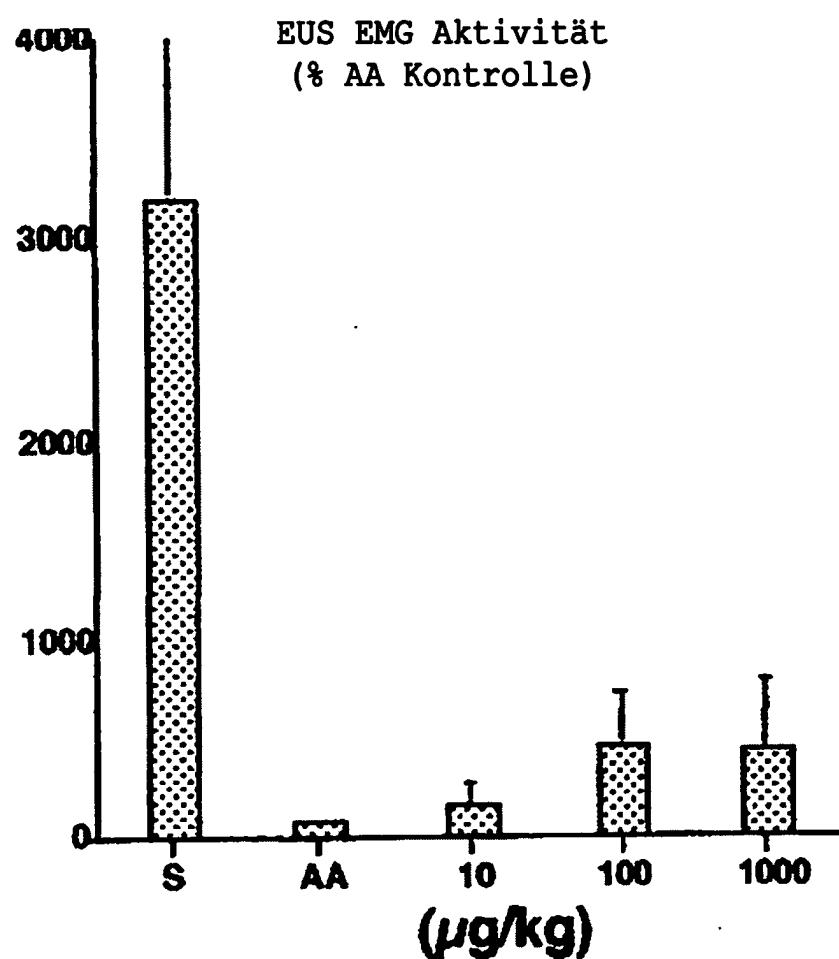
Figur 6B

A. LY217101 nach WAY100635 (0,3 mg/kg)

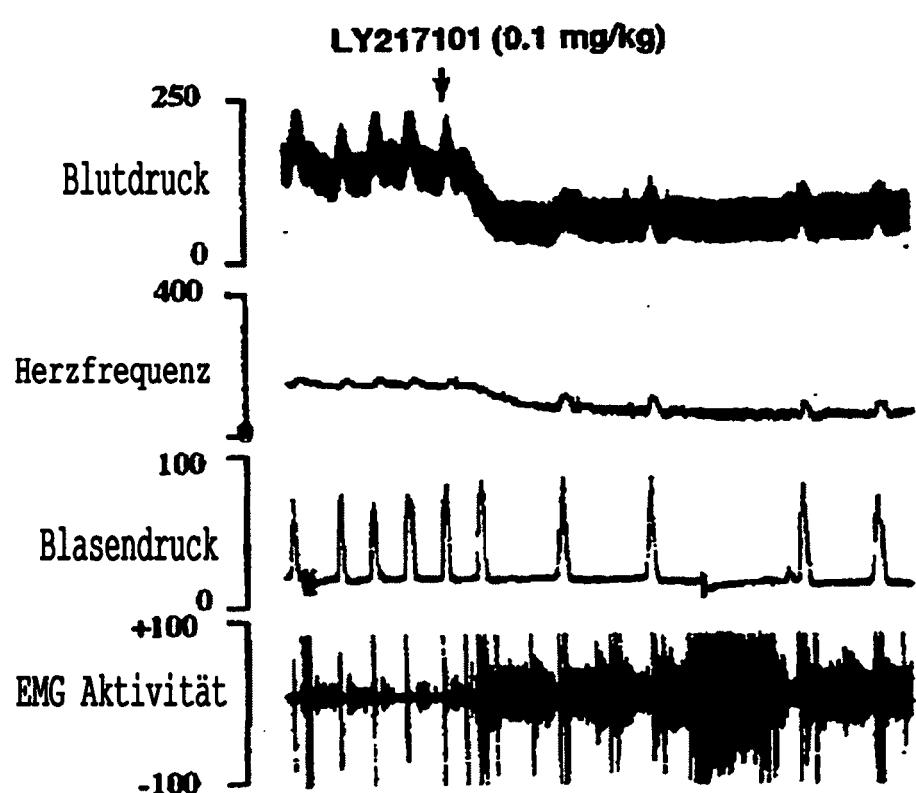


Figur 6C

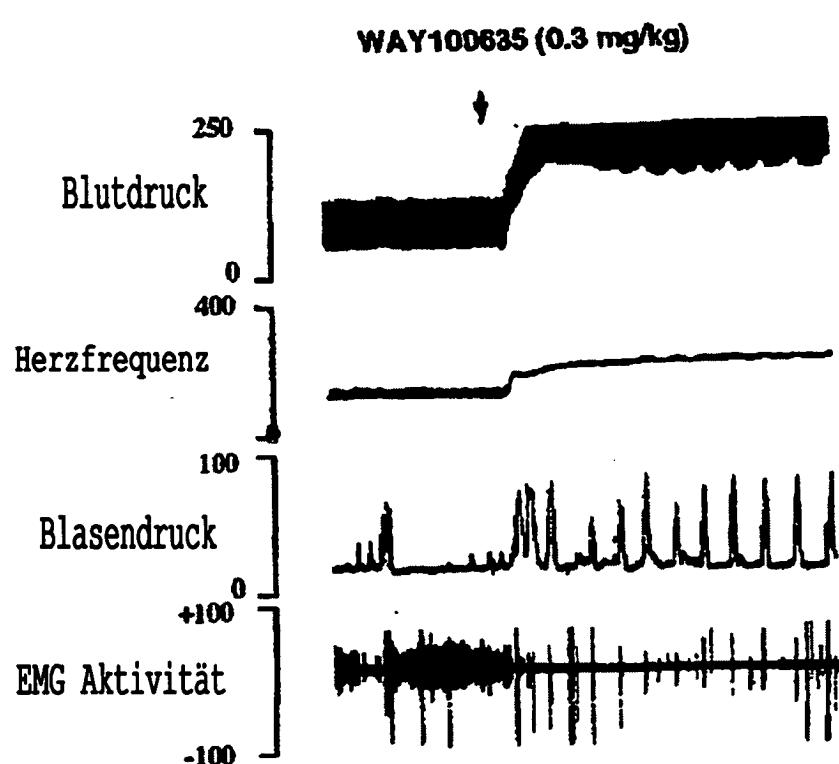
A. LY217101 nach WAY100635 (0,3 mg/kg)



Figur 7A



Figur 7B



Figur 7C

