



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 08 221 T2 2006.08.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 432 701 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 08 221.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/11282

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 782 863.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/031436

(86) PCT-Anmeldetag: 07.10.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.04.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 30.06.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.12.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.08.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 215/40 (2006.01)

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 215/26 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MI20012060 05.10.2001 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Recordati Ireland Ltd., Ringaskiddy, IE

(72) Erfinder:

LEONARDI, Amedeo, I-20154 Milano, IT; MOTTA,
Gianni, I-20030 Barlassina, IT; RIVA, Carlo, I-21100
Varese, IT; TESTA, Rodolfo, I-20060 Vignate, IT;
CORBETT, W., Jeff, Portage, US

(74) Vertreter:
Luderschmidt, Schüler & Partner, 65189
Wiesbaden

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON HARNWEGSERKRANKUNGEN

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**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen, die eine Affinität für serotonergische Rezeptoren haben, pharmazeutische Zusammensetzungen davon, sowie Verwendungen für solche Verbindungen und Zusammensetzungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bei Säugetieren ist harnen (urinieren) ein komplexer Vorgang, der die integrierte Zusammenarbeit der Blase, ihrer inneren und äußeren Schließmuskel, der Muskulatur des Beckenbodens, sowie neurologische Kontrolle über diese Muskeln in drei Ebenen, erfordert (in der Blasenwand oder dem Schließmuskel selbst, in den autonomen Zentren des Rückenmarks und im zentralen Nervensystem auf der Ebene des Pontin-Harnzentrums (PMC) im Hirnstamm (Pons) unter Kontrolle des zerebralen Cortex) (De Groat, Neurobiology of Incontinence, Ciba Foundation Symposium 151: 27, 1990). Harnen resultiert aus der Kontraktion des Detrusormuskels, welcher aus vernetzten glatten Muskelfasern besteht, unter der Kontrolle des parasympathetischen autonomen Systems, das aus dem sakralen Rückenmark entspringt. Ein einfacher Entleerungsreflex wird ausgelöst durch sensorische Nerven für Schmerz, Temperatur und Dehnung, welche von der Blase zum sakralen Rückenmark verlaufen. Jedoch erreichen sensorische Teile von der Blase auch das PMC und generieren Nervenimpulse, die normalerweise die sakrale spinale Unterdrückung der kortikalen Inhibierung des Reflexbogens unterdrücken und die Muskeln des Beckenbodens und den externen Schließmuskel relaxieren. Letztendlich kontrahiert der Detrusormuskel und Entleerung tritt auf. Abnormalitäten in der Funktion des unteren Urinärtrakts, z.B. Dysurie, Inkontinenz und Bettlässen sind in der allgemeinen Bevölkerung üblich. Dysurie schließt Urinierfrequenz, Nokturie und Dringlichkeit ein und kann durch Blasenentzündung (einschließlich interstitielle Blasenentzündung) hervorgerufen werden, Prostatitis oder benigne prostatic Hyperplasie (BPH) (welche etwa 70% der älteren Männer betrifft), oder durch neurologische Beschwerden. Inkontinenz-Syndrome schließen Stress-Inkontinenz, Dringlichkeits-Inkontinenz, überfließende Inkontinez und gemischte Inkontinez ein. Bettlässen bezieht sich auf ungewollten Abgang von Urin bei Nacht oder während des Schlafes.

[0003] Bisher beinhaltete die Behandlung von neuromuskulärer Dysfunktion des unteren Urinärtrakts die Gabe von Verbindungen, die direkt auf die Blasenmuskeln wirken, wie z.B. Flavoxat, ein spasmolytisches Medikament (Ruffman, J. Int. med. Res. 16: 317, 1988), welches ebenfalls auf das PMC aktiv ist (Guarneri et al., Drugs of Today, 30: 91, 1994), oder anticholinerge Verbindungen, wie z.B. Oxybutynin (Andersson, Drugs 36: 477, 1988) und Tolterodin (Nilvebrant, Life Sci. 68 (22–23): 2549, 2001). Die Verwendung von α_1 -adrenergischen Rezeptorantagonisten zur Behandlung von BPH ist ebenfalls bekannt, basiert aber auf einem unterschiedlichen Wirkungsmechanismus (Lepor, Urology, 42: 483, 1993). Die Behandlungen, welche die direkte Hemmung der Beckenmuskulatur beinhalten (einschließlich des Detrusormuskels), können jedoch unerwartete Nebeneffekte haben, wie z.B. unvollständiges Entleeren oder Anpassungslähmung, Herzasen und trockenen Mund (Andersson, Drugs 35: 477, 1988). Daher wäre es bevorzugt, Verbindungen zu verwenden, die über das zentrale Nervensystem wirken, um zum Beispiel den sakralen Spinalreflex und/oder die PMC-Inhibierungswege in einer Art und Weise zu beeinflussen, dass ein normales Funktionieren des Harnmechanismus wiederhergestellt wird. 1-(4-Fluorphenyl)-4-(6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin wird in WO 98/38 194 als Intermediat für die Synthese von 2-Iminothiazol-[2,4,3-yl]-chinolin beschrieben, das eine glutaminergeantagonistische Aktivität zeigt.

[0004] 1-Phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin ist als ein Antagonist für α -adrenerge Rezeptoren in Indian J. Exp. Biol. 10 (5): 368–370 (1972) beschrieben.

[0005] Eine Serie von 1-Aryl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yl)-ethyl]-piperazinen ist in US 3 983 121 als hyposensitive Aktivität besitzend beschrieben.

[0006] 1-Acetyl-2, β -(N-piperidinoethyl)-2H-indol-3-on ist in Chem. Pharm. Bull. 29: 1900–1911 (1981) beschrieben.

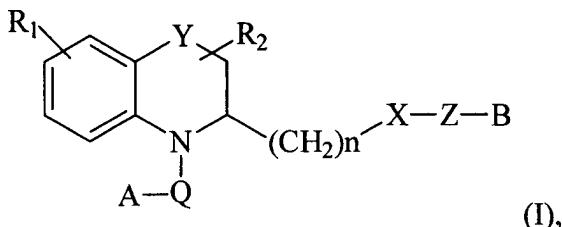
[0007] Strukturell komplexe N-acetylierte Tetrahydrochinoline mit Somatostatin-Rezeptor agonistischer oder antagonistischer Aktivität sind in WO 99/52 875 offenbart.

[0008] WO 01/49 678 offenbart eine Klasse von Phenylpiperazinderivaten, die als eine hohe Affinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren habend beschrieben sind.

[0009] WO 99/06 382 und WO 99/06 383 offenbaren Piperazinderivate, welche an SHTIA-Rezeptoren binden und geeignet sind für die Behandlung von neuromuskulären Dysfunktionen des unteren Urinärtraktes.

Beschreibung der Erfindung

[0010] Die Erfindung stellt Verbindungen mit der allgemeinen Formel I zur Verfügung



wobei

R_1 einen oder mehrere Substituenten repräsentiert, ausgewählt aus Wasserstoff und Halogenatomen, sowie Hydroxy-, Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxy-, Halogenalkoxy-, Nitro-, Phenyl-, substituierten Phenyl-, heterozyklischen, substituierten heterozyklischen, sowie NR_3R_4 -Gruppen, wobei jeweils R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Acyl- oder Alkoxycarbonylgruppe repräsentieren,

R_2 einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Wasserstoffatomen und Alkylgruppen repräsentiert,

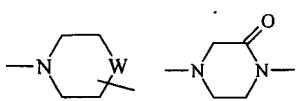
Y eine CH_2 -Gruppe oder eine Bindung repräsentiert,

Q eine Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonylgruppe repräsentiert,

A eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, heterozyklische, Alkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino- oder Aralkylamino-Gruppe repräsentiert, wobei jede von diesen wahlweise substituiert ist,

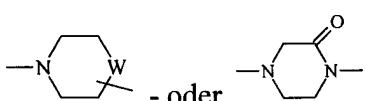
n 1 oder 2 ist,

X eine Aminocheinheit repräsentiert, ausgewählt aus



und $-\text{N}(\text{R}_5)\text{-CH}_2-$, wobei R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Benzylgruppe repräsentiert und W eine Bindung, ein Stickstoffatom oder eine CH -, CH_2 -, $\text{C}(\text{CN})$ -, $\text{C}(\text{OH})$ - oder $\text{C}(\text{COCH}_3)$ -Gruppe repräsentiert (wenn W ein Stickstoffatom oder eine CH -, $\text{C}(\text{CN})$ -, $\text{C}(\text{OH})$ - oder $\text{C}(\text{COCH}_3)$ -Gruppe repräsentiert; dann ist die Gruppe Z-B an das W -Ringatom gebunden),

wenn X eine



-Gruppe repräsentiert, repräsentiert Z eine Bindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, oder eine CH_2 -, CH_2CH_2 -, CO -, CHOH -, OCH_2 -, NH -, NHCO - oder NHCONHCH_2 -Gruppe, wenn X eine $-\text{N}(\text{R}_5)\text{-CH}_2$ -Gruppe repräsentiert, repräsentiert Z eine CH_2CH_2 - oder CH_2O -Gruppe oder Z und B zusammen repräsentieren eine 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl-Gruppe, und

mit Ausnahme des zuvor gesagten, repräsentiert B eine monozyklische oder bizyklische Arylgruppe oder einen monozyklischen oder bizyklischen Heterozyklus, wobei jeder davon wahlweise substituiert ist.

[0011] Enantiomere, Diastereomere, N-Oxide, kristalline Formen, Hydrate, Solvate und pharmazeutisch akzeptable Salze von solchen Verbindungen sind ebenfalls erfindungsgemäß eingeschlossen.

[0012] Die Erfindung schließt ebenfalls Metabolite der Verbindungen gemäß Formel I ein, welche die gleiche Art von Aktivität haben, im Folgenden als aktive Metabolite bezeichnet. Ein „Metabolit“ einer hier offenbarten Verbindung ist ein Derivat einer Verbindung, das gebildet wird, wenn die Verbindung metabolisiert wird. Die Bezeichnung „aktives Metabolit“ betrifft ein biologisch aktives Derivat einer Verbindung, welches gebildet wird, wenn die Verbindung metabolisiert wird. Die Bezeichnung „metabolisiert“ bezieht sich auf die Summe aller Prozesse, durch welche eine bestimmte Substanz im lebenden Körper geändert wird. Kurz gesagt werden alle in dem Körper vorhandenen Verbindungen durch Enzyme im Körper manipuliert, um Energie zu erhalten und/oder sie aus dem Körper zu entfernen. Spezielle Enzyme produzieren spezielle strukturelle Änderungen an den Verbindungen. Zum Beispiel katalysiert Cytochrom P450 eine Vielzahl von oxidativen und reduktiven Reaktionen, während Uridindiphosphatglucuronyl-Transferasen den Transfer eines aktivierten Glucuronsäure-

moleküls zu aromatischen Alkoholen, aliphatischen Alkoholen, Carbonsäuren, Aminen und freien Sulfhydryl-Gruppen katalysieren. Weitere Information bezüglich des Metabolismus kann erhalten werden aus The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. Ausgabe, McGraw Hill (1996), Seiten 11–17. Die Metabolite der Verbindungen, die hierin offenbart sind, können entweder durch Gabe der Verbindungen an einen Wirt und Analyse von Gewebeproben von dem Wirt identifiziert werden, oder durch Inkubation von Verbindungen mit hepatischen Zellen in-vitro und Analyse der erhaltenen Verbindungen. Beide Verfahren sind im Stand der Technik wohl bekannt.

[0013] Die Erfindung betrachtet ebenfalls Medikamentenvorstufen, die im Körper metabolisiert werden, um die Verbindungen gemäß Formel I zu erzeugen.

[0014] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen aus Verbindungen der Formel I, oder Enantiomeren, Diastereomeren, N-Oxiden, kristallinen Formen, Hydraten, Solvaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen von solchen Verbindungen in Mischung mit pharmazeutisch akzeptablen Verdünnern oder Trägern zur Verfügung.

[0015] In noch einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung von zumindest einer Verbindung gemäß Formel I in einer Menge zur Verfügung, die wirksam ist bei der Reduktion der Frequenz der Blasenkontraktionen auf Grund von Blasendehnung, indem sie einem Säugetier, einschließlich einem Menschen, verabreicht wird, der eine solche Behandlung benötigt. Die vorliegende Erfindung betrachtet ebenfalls ein Verfahren zur Verabreichung einer Verbindung gemäß Formel I.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung von zumindest einer Verbindung gemäß Formel I zur Erhöhung der Urinblasenkapazität durch Verabreichen an ein Säugetier, einschließlich eines Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf, in einer wirksamen Menge zur Verfügung.

[0017] In noch einer weiteren Ausführungsform stellt diese Erfindung die Verwendung von zumindest einer Verbindung gemäß Formel I in einer Menge zur Verfügung, die wirksam ist für die Behandlung von Beschwerden des Urinaltrakts bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, um zumindest eine Bedingung von urinärer Dringlichkeit, überaktiver Blase, erhöhter Urinierfrequenz, verringelter Urineinhaltung (verminderter Blasenspeicherkapazität), Blasenentzündung (einschließlich interstitielle Blasenentzündung), Inkontinenz, Urinverlust, Bettnässen, Dysurie, urinärer Verzögerung und Schwierigkeiten bei dem Entleeren der Blase zu verbessern.

[0018] Zur Behandlung der oben genannten Beschwerden können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit bekannten antimuscarinen Medikamenten, wie z.B. Oxybutynin, Tolterodin, Darifenacin und Temiverin, verabreicht werden. Analog können die erfindungsgemäßen Verbindungen α_1 -adrenergene Antagonisten, wie z.B. Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin und Tamsulosin, zur Therapie von unteren Urinärtraktssymptomen zugeordnet werden, unabhängig davon, ob sie mit BPH assoziiert sind oder nicht. In einer weiteren zusätzlichen Ausführungsform umfasst die Erfindung die Verwendung von zumindest einer Verbindung gemäß Formel I in einer Menge, die für die Behandlung von zentralen Nervensystembeschwerden auf Grund von serotonergischer Dysfunktion wirksam ist. Solche Dysfunktionen beinhalten Ängstlichkeit, Depression, Bluthochdruck, Schlaf-/Wachzyklus-Beschwerden, Ernährung, Verhalten, Sexualfunktion und Erkennungsbeschwerden bei Säugetieren (insbesondere bei Menschen), verknüpft mit Schlag, Verletzung, Demenz und begründet durch neurologische Entwicklung, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHD), Drogenabhängigkeit, Drogenentzug, Reizdarmsyndrom. Die Behandlung kann bewirkt werden durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung in einer Menge die wirksam ist, um die Dauer der Blasenruhe ohne Kontraktionen zu erhöhen, in die Umgebung eines 5HT_{1A}-serotonergischen Rezeptors, z.B. in das extrazelluläre Medium (oder durch systemische oder lokale Verabreichung an ein Säugetier, welches ein solchen Rezeptor hat). Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren der Verabreichung einer Verbindung der oben genannten Formel mit den zuvor offenbarten Substituentenmustern und Kombinationen solcher Substituenten.

Alle Variablen:

[0019] Die Bezeichnung „Alkyl“ betrifft eine gerad- oder verzweigtkettige gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit von 1 bis 7 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise von 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Diese Bedeutung wird auch aufrechterhalten in komplexen Gruppen, einschließlich Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl und Aralkyl.

[0020] Die Bezeichnung „Alkenyl“ betrifft eine gerad- oder verzweigtkettige ungesättigte Kohlenwasserstoff-

gruppe mit von 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise von 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und zumindest einer Doppelbindung.

[0021] Die Bezeichnung „Cycloalkyl“ betrifft ein gesättigtes Kohlenwasserstoff-Ringsystem mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen. Cycloalkylgruppen können monocyclisch, kondensiert oder überbrückt sein. Monocyclische Cycloalkylgruppen haben vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatome.

[0022] Die Bezeichnung „Cycloalkenyl“ bezieht sich auf ein ungesättigtes, nicht aromatisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen und zumindest einer Doppelbindung.

[0023] Die Bezeichnung „monocyclisches Aryl“ bezieht sich auf eine aromatische carbocyclische Ringstruktur mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen.

[0024] Die Bezeichnung „bicyclisches Aryl“ bezieht sich auf eine aromatische carbocyclische Ringstruktur mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen.

[0025] Die uneingeschränkte Bezeichnung „Aryl“ betrifft entweder monocyclisches Aryl oder bicyclisches Aryl.

[0026] Die Bezeichnung „monocyclischer Heterozyklus“ meint eine gesättigte oder ungesättigte Ringstruktur mit von 5 bis 7 Ringatomen, von welchen zumindest eines ein Heteroatom ist, also nicht ein Kohlenstoffatom. Bevorzugte Heteroatome schließen Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ein.

[0027] Die Bezeichnung „bicyclischer Heterozyklus“ meint eine gesättigte oder ungesättigte Ringstruktur mit 9 bis 12 Ringatomen, von welchen zumindest eines ein Heteroatom ist, also nicht ein Kohlenstoffatom. Bevorzugte Heteroatome schließen Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ein.

[0028] Die uneingeschränkte Bezeichnung „Heterozyklus“ betrifft entweder monocyclische Heterozyklen oder bicyclische Heterozyklen.

Variable A:

[0029] In der allgemeinen Formel I repräsentiert die Variable A eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, heterocyclische, Alkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino- oder Aralkylamino-Gruppe, wobei jede davon wahlweise substituiert ist.

[0030] Geeignete Alkylgruppen beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Neopentyl und 1-Ethylpropyl. Substituenten für substituierte Alkylgruppen A beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Fluoridatome und Hydroxy-, Cyano-, Alkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Acyloxy-, Cycloalkyl-, heterocyclische und Aminogruppen. Die bevorzugte Arylgruppe ist Phenyl, die bevorzugte Aryloxygruppe ist Phenoxy und die bevorzugte Aralkoxygruppe ist Benzyloxy. Diese Gruppen können selbst substituiert sein, insbesondere mit kleinen Substituenten, wie z.B. Methyl-, Trifluormethyl-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Trifluormethoxy-, 2,2,2-Trifluorethoxy-, Acetyl-, Methylthio- und Dimethylamino-Gruppen.

[0031] Bevorzugte Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl und Cyclohexyl. Bevorzugte Heterozyklen sind 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 3-Pyridyl- und 5-Benzo-[1,3]-dioxolyl-Gruppen. Aminogruppen können auch mit Alkyl- (insbesondere Methyl-), Aralkyl- (insbesondere Benzyl-), Aroyl- (insbesondere Benzoyl-), Alkylsulfonyl- (insbesondere Methylsulfonyl-), Acyl- (insbesondere Acetyl-), Cyano-, Carbamoyl- und Alkoxycarbonyl- (insbesondere t-Butoxycarbonyl-) Gruppen substituiert sein.

[0032] Geeignete Alkenylgruppen schließen Vinyl, vorzugsweise substituiert mit Phenyl oder Fluorphenyl, ein.

[0033] Geeignete Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Adamantyl- und Bicyclo[2,2,2]octyl-Gruppen. Die bevorzugten Substituenten für substituierte Cycloalkylgruppen sind Hydroxy- und Trifluormethyl-Gruppen.

[0034] Die bevorzugte Cycloalkenylgruppe ist Cyclohex-3-enyl.

[0035] Arylgruppen A sind vorzugsweise Phenylgruppen und diese können substituiert sein mit kleinen Substituenten, wie z.B. Methyl-, Trifluormethyl-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Trifluormethoxy-, 2,2,2-Trifluorethoxy-, Acetyl-, Methylthio- und Dimethylamino-Gruppen.

[0036] Bevorzugte heterocyclische Gruppen A beinhalten Furyl-, Tetrahydrofuryl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl-, Pyridyl-, Piperidinyl-, Morpholin-, Isoxazolyl-, Indolyl- und 5-Benzo[1,3]dioxazolyl-Gruppen. Diese können substituiert sein mit kleinen Gruppen, wie z.B. Acetyl, C₁-C₄-Alkyl und Oxo, sowie mit größeren Gruppen, wie z.B. Alkoxyalkyl, 1,2,4-Triazol-1-ylmethyl, p-Tolylsulfonyl, t-Butoxycarbonyl, Dimethylaminosulfonyl, 1-Pyrrolidinylsulfonyl, Morpholinosulfonyl und Piperidinosulfonyl.

[0037] Alkylaminogruppen A können Methylamino-, Ethylamino-, Isopropylamino-, t-Butylamino- und Pentylamino-Gruppen enthalten. Die bevorzugte Dialkylaminogruppe A ist Dimethylamino. Die bevorzugte Arylaminogruppe ist Anilino-, wahlweise substituiert mit einem Halogenatom oder einer Methylgruppe. Die bevorzugten Aralkylaminogruppen sind Benzylamino, 1-Phenylethylamino und 2-Phenylethylamino, wahlweise substituiert mit einer Methoxygruppe.

[0038] Besonders bevorzugt ist A eine Cyclohexylgruppe.

Variable B:

[0039] In der allgemeinen Formel I repräsentiert Variable B eine monocyclische oder bicyclische Arylgruppe oder einen monocyclischen oder bicyclischen Heterozyklus, wobei jeder davon wahlweise substituiert ist.

[0040] Die bevorzugte monocyclische Arylgruppe ist Phenyl. Dieses kann substituiert sein mit kleinen Substituenten wie z.B. Methyl-, Trifluormethyl-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Trifluormethoxy-, 2,2,2-Trifluorethoxy-, Acetyl-, Methylthio- und Dimethylamino-Gruppen. Es kann mehr als ein Substituent eingeschlossen sein.

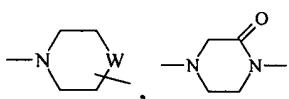
[0041] Die besonders bevorzugten substituierten monocyclischen Arylgruppen sind 2-Methoxyphenyl- und 4-Fluor-2-methoxyphenyl-Gruppen.

[0042] Bevorzugte bicyclische Arylgruppen sind Naphthyl- und 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl-Gruppen.

[0043] Monocyclische Heterozyklen, die als Variable B geeignet sind, beinhalten Furyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- und Thienyl-Gruppen. Bicyclische Heterozyklen sind bevorzugt und beinhalten Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzimidazolyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxynyl, 2,1,3-Benzothiadiazolyl, 2,1,3-Benzodiazolyl, Benzol[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl und 3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinyl. Heterozyklen B können substituiert sein mit kleinen Gruppen, wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Halogen-, Trifluormethyl-, Cyan-, Acetonyl- und Acetyl-Gruppen.

Variable X:

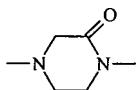
[0044] In der allgemeinen Formel I repräsentiert X eine Aminoeinheit, ausgewählt aus



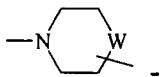
und -N(R₅)-CH₂-, wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Benzylgruppe repräsentiert und W eine Bindung, ein Stickstoffatom oder eine CH-, CH₂-, C(CN)-, C(OH)- oder C(COCH₃)-Gruppe repräsentiert (wenn W ein Stickstoffatom oder eine CH-, C(CN)-, C(OH)- oder C(COCH₃)-Gruppe repräsentiert, bindet die Gruppe Z-B an das W-Ringatom). Besonders bevorzugt von diesen ist jenes, bei welchem W ein Stickstoffatom repräsentiert, nämlich 1,4-Piperazin-di-yl.

Variable Z:

[0045] In der allgemeinen Formel I repräsentiert Z, wenn X eine



- oder



Gruppe darstellt, eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH₂-, CH₂CH₂-, CO-, CHOH-, OCH₂-, NH-, NHCO- oder NHCONHCH₂-Gruppe. Von diesen ist die Bindung bevorzugt. Jedoch repräsentiert Z, wenn X eine N(R₅)-CH₂-Gruppe repräsentiert, eine CH₂CH₂- oder CH₂O-Gruppe, oder Z und B zusammen repräsentieren eine 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl-Gruppe. Von diesen ist eine CH₂O-Gruppe bevorzugt.

Variable R₁:

[0046] Besonders bevorzugt repräsentiert R₁ ein Wasserstoffatom. Wenn R₁ etwas anderes als ein Wasserstoffatom ist, ist es bevorzugt ein einzelner Substituent, der in der 5-, 6-, 7- oder 8-Position ist, aber vorzugsweise in der 6-Position. Wenn R₁ anderes als ein Wasserstoffatom ist, ist es vorzugsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Phenyl- oder Amino-Gruppe.

Andere Variablen:

[0047] R₂ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, kann aber auch eine Methylgruppe sein. Variable n ist vorzugsweise 1. Q repräsentiert vorzugsweise eine Carbonylgruppe. Y repräsentiert vorzugsweise eine CH₂-Gruppe.

[0048] Wie zuvor angegeben, stellt die Erfindung weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen aus einer Verbindung mit der allgemeinen Formel I oder einem Enantiomer, Diastereomer, N-Oxid, kristallinen Form, Hydrat, Solvat, aktiven Metabolit oder pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung, in Mischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel, zur Verfügung. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann weiterhin optionale Additive enthalten, wie z.B. als einen Geschmacksstoff, ein Süßungsmittel, ein Konservierungsmittel, einen Farbstoff, ein Bindemittel, ein Suspensionsmittel, ein Dispergierungsmittel, ein Färbemittel, einen Desintegrator, einen Arzneiträger, ein Schmiermittel, einen Absorptionsverbesserer, ein Bakterizid und ähnliches, einen Stabilisator, einen Weichmacher, ein essbares Öl oder irgendeine Kombination von zwei oder mehr der zuvor genannten Additive.

[0049] Geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger oder Verdünnungsmittel schließen ein, sind aber nicht eingeschränkt auf, Ethanol, Wasser, Glycerin, Aloe Vera-Gel, Allantoin, Glycerin, Vitamin A- und E-Öle, Mineralöl, phosphatgepufferte Salzlösung, PPG2-Myristylpropionat, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Pflanzenöl, Tieröl und Solketal.

[0050] Geeignete Bindemittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose, Saccharose und Laktose, Maissüssstoffe, natürliche und synthetische Kautschuke, wie z.B. Akazie, Tragant, Pflanzenkautschuk, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol, Wachse und ähnliches.

[0051] Geeignete Desintegratoren beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Stärke, wie z.B. Maisstärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthan, Kautschuk und ähnliches.

[0052] Geeignete Schmiermittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und ähnliches.

[0053] Geeignete Suspensionsmittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Bentonit.

[0054] Geeignete Dispergierungs- und Suspensionsmittel beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, synthetische und natürliche Kautschuke, wie z.B. Pflanzenkautschuk, Tragant, Akazie, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Gelatine.

[0055] Geeignete essbare Öle beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Baumwollsamenöl, Sesamöl,

Kokosnusöl und Erdnussöl.

[0056] Beispiele für zusätzliche Additive beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Sorbit, Talk, Stearin-säure und Dicalciumphosphat.

[0057] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können als Einheitsdosierungsformen wie z.B. als Tab-letten, Pillen, Kapseln, Boluse, Pulver, Körnchen, sterile parenterale Lösungen, sterile parenterale Suspensi-onen, sterile parenterale Emulsionen, Elixiere, Tinkturen, dosierte Aerosole oder flüssige Sprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektorvorrichtungen oder Suppositorien verwendet werden. Die Einheitsdosierungsformen kön-nen zur oralen, parenteralen, intranasalen, sublingualen oder rektalen Verabreichung verwendet werden, oder zur Verabreichung durch Inhalation oder Einblasen, transdermale Patches, sowie lyophilisierte Zusammenset-zung. Im Allgemeinen kann jede Abgabe von aktiven Inhaltsstoffen, die in einer systemischen Verfügbarkeit solcher Inhaltsstoffe resultiert, verwendet werden. Vorzugsweise hat die Einheitsdosierungsform die Form ei-ner oralen Dosierung, besonders bevorzugt als feste orale Dosierung. Daher sind die bevorzugten Dosierungs-formen Tabletten, Pillen und Kapseln. Jedoch sind parenterale Zubereitungen ebenfalls bevorzugt.

[0058] Feste Einheitsdosierungsformen können durch Vermischen der erfindungsgemäßen aktiven Agentien mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und jedem anderen gewünschten Additiv, wie oben beschrie-ben, hergestellt werden. Die Mischung wird typischerweise vermischt, bis eine homogene Mischung der erfin-dungsgemäßen aktiven Agentien erhalten wird und der Träger und jegliches andere gewünschte Additiv gebil-det werden, d.h. die aktiven Agentien werden gleichförmig über die gesamte Zusammensetzung dispergiert. In diesem Fall kann die Zusammensetzung als trockene oder feuchte Körnchen gebildet werden.

[0059] Tabletten oder Pillen können beschichtet oder anderweitig hergestellt werden, so dass sie eine Ein-heitsdosisform bilden, die eine verzögerte und/oder anhaltende Wirkung hat, z.B. als Einheitsdosenformen mit kontrollierter Freisetzung und mit verzögerter Freisetzung. Zum Beispiel kann die Tablette oder Pille eine in-ne-re Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente aufweisen, wobei sich die letztere in Form einer Schicht oder eines Umschlags über der ersten befindet. Die beiden Komponenten können durch eine dazwi-schenliegende Schicht, die dazu dient, einer Zersetzung im Magen zu widerstehen und der inneren Kompo-nente erlaubt, intakt bis in den Zwölffingerdarm zu gelangen oder verzögert freigesetzt zu werden, voneinander getrennt werden.

[0060] Bioabbaubare Polymere für die Kontrolle der Freisetzung der aktiven Agentien beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Polymilchsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate, sowie vernetzte oder amphipathische Blockcopolymeren von Hydrogelen.

[0061] Für flüssige Dosierungsformen werden die aktiven Substanzen oder ihre physiologisch akzeptablen Salze aufgelöst, suspendiert oder emulgiert, wahlweise mit den üblicherweise verwendeten Substanzen, wie z.B. Lösungsvermittlern, Emulgatoren und anderen Hilfsmitteln. Lösungsmittel für die aktiven Kombinationen und die korrespondierenden physiologisch akzeptablen Salze können Wasser, physiologische Salzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, beinhalten. Zusätzlich können Zuckerlösungen, wie z.B. Glukose- oder Mannitollösungen, verwendet werden. Eine Mischung der verschiedenen genannten Lösungs-mitteln kann erfindungsgemäß ebenfalls verwendet werden.

[0062] Durch die vorliegende Erfindung wird auch eine transdermale Dosierungsform betrachtet. Transder-male Formen können ein transdermales Diffusionssystem (transdermaler Patch) sein unter Verwendung ent-weder eines Fluidreservoirs oder eines Systems, bei welchem der Wirkstoff sich in der Klebematrix befindet. Andere transdermale Dosierungsformen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf, topische Gele, Lotionen, Salben, transmukosale Systeme und Vorrichtungen, sowie iontophoretische (elektrische Diffusion) Lieferungs-systeme. Transdermale Dosierungsformen können für verzögerte Freisetzung und anhaltende Freisetzung der aktiven Agentien gemäß vorliegender Erfindung verwendet werden.

[0063] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierungsformen für die parenterale Verabreichung und insbesondere durch Injektion beinhalten typischerweise einen pharmazeu-tisch akzeptablen Träger, wie oben beschrieben. Ein bevorzugter flüssiger Träger ist Pflanzenöl. Die Injektion kann zum Beispiel intravenös, epidural, intrathecal, intramuskulär, intraluminal, intratracheal oder subkutan sein.

[0064] Die aktiven Agentien können ebenfalls in Form von Liposomabgabesystemen verabreicht werden, wie

z.B. kleine unilamellare Vesikel, große unilamellare Vesikel, sowie multilamellare Vesikel. Liposome können von einer Vielzahl von Phosphorlipiden wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen gebildet werden.

[0065] Die aktiven Agentien der vorliegenden Erfindung können auch mit löslichen Polymeren wie z.B. beladbaren Wirkstoffträgern gekoppelt werden. Solche Polymere beinhalten, sind aber nicht eingeschränkt auf, Polyvinylpyrrolidon, Pyrancopolymere, Polyhydroxypropylmethacrylamidophenol, Polyhydroxyethylaspartamido-phenol, sowie Polyethylenoxypolylysin, substituiert mit Palmitoylresten.

[0066] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung oder Einheitsdosierungsformen können auf einer Vielzahl von Wegen verabreicht werden, beispielsweise oral und enteral, intravenös, intramuskulär, subkutan, transdermal, transmukosal (einschließlich rektal und bukal), sowie auf Inhalationswegen.

[0067] Vorzugsweise wird die orale oder transdermale Route verwendet (d.h. mit festen oder flüssigen Formulierungen bzw. Haut-Patches).

[0068] Die pharmazeutische Zusammensetzung oder Einheitsdosierungsformen, welche eine wirksame Menge der vorliegenden Erfindung beinhalten, können einem Tier, vorzugsweise einem Mensch, bei Notwendigkeit der Behandlung von neuromuskulärer Dysfunktion des unteren Urinärtraktes, wie von E. J. McGuire in „Campbell's Urology“, 5. Ausgabe, 616–638, 1986, W. B. Saunders Company, beschrieben verabreicht werden, sowie Patienten, die durch irgendeine physiologische Dysfunktion, welche durch irgendeine physiologische Dysfunktion, die mit einer Beeinträchtigung der 5-HT_{1A}-Rezeptorfunktion verknüpft ist, betroffen sind. Solche Dysfunktionen beinhalten ohne Einschränkung zentrale Nervensystembeschwerden, wie z.B. Depression, Ängstlichkeit, Essstörungen, sexuelle Dysfunktion, Abhängigkeit und verknüpfte Probleme.

[0069] So wie hier verwendet bezieht sich die Bezeichnung „effektive Menge“ auf eine Menge, die zu einer messbaren Verbesserung von zumindest einem Symptom oder Parameter einer spezifischen Beschwerde führt. In einer bevorzugten Ausführungsform behandelt die Verbindung Funktionsstörungen des Urinärtraktes, wie z.B. urinäre Dringlichkeit, überaktive Blase, erhöhte Urinfrequenz, reduzierte Urineinhaltung (reduzierte Blasenspeicherkapazität), Blasenentzündung (einschließlich interstitielle Blasenentzündung), Inkontinenz, Urinverlust, Bettlässen, Dysurie, urinäre Verzögerung, sowie Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase, oder Störungen des zentralen Nervensystems auf Grund von serotonergischer Dysfunktion (wie z.B. Ängstlichkeit, Depression, Bluthochdruck, Schlaf-/Wach-Rhythmusbeschwerden, Essverhalten, Sexualfunktion sowie Erkennungsbeschwerden bei Säugetieren (insbesondere einem Menschen) in Zusammenhang mit Schlag, Verletzung, Demenz und auf Grund von neurologischer Entwicklung, Beschwerden von Hyperaktivität in Verbindung mit einem Aufmerksamkeits-Defizit (ADHD), Drogenabhängigkeit, Drogenentzug, irritierbares Bowel-Syndrom.

[0070] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung oder Einheitsdosisformulierung kann gemäß einer Dosierungs- oder Verabreichungskur verabreicht werden, die durch Routinetests im Licht der oben gegebenen Richtlinien definiert wurde, um eine optimale Aktivität bei minimierter Toxizität oder Nebeneffekten für einen bestimmten Patienten zu erreichen. Jedoch ist solches Feintuning der therapeutischen Kur Routine mit Hinblick auf die hier gegebenen Richtlinien.

[0071] Die Dosierung der erfindungsgemäßen aktiven Agentien kann in Abhängigkeit von einer Vielzahl von Faktoren variieren, wie z.B. den zugrunde liegenden Krankheitsbedingungen, der Kondition des Individuums, Gewicht, Geschlecht und Alter, sowie Art der Verabreichung. Eine wirksame Menge zur Behandlung einer Beschwerde kann leicht durch empirische Verfahren, wie sie dem Fachmann bekannt sind, bestimmt werden, z.B. durch Aufstellen einer Matrix von Dosierungen und Häufigkeiten der Verabreichung und Vergleich einer Gruppe von experimentellen Einheiten oder Subjekten an jedem Punkt der Matrix. Die exakte Menge, die einem Patienten verabreicht werden muss, wird abhängig vom Zustand und der Ernsthaftigkeit der Beschwerde und der physikalischen Kondition des Patienten variieren. Eine messbare Verbesserung von irgendeinem Symptom oder Parameter kann durch einen Fachmann bestimmt werden und dem Arzt durch den Patient mitgeteilt werden. Dies soll so verstanden werden, dass jegliche klinische oder statistisch signifikante Abschwächung oder Besserung von irgendeinem Symptom oder Parameter von Urintraktbeschwerden im Umfang der Erfindung liegt. Klinisch signifikante Abschwächung oder Verbesserung meint hierbei merklich für den Patienten und/oder den Arzt.

[0072] Zum Beispiel kann ein einzelner Patient an verschiedenen Symptomen der Dysurie gleichzeitig leiden, wie z.B. Dringlichkeit und übermäßige Häufigkeit des Urinierens oder beides, und dies kann durch Verwendung

der erfindungsgemäßen Verfahren reduziert werden. Im Fall der Inkontinenz ist jede Reduktion der Frequenz oder des Volumens des ungewünschten Auslaufens von Urin als vorteilhafter Effekt des erfindungsgemäßen Verfahrens oder Behandlung anzusehen.

[0073] Die Menge des zu verabreichenen Mittels kann variieren zwischen etwa 0,01 und etwa 25 mg/kg/Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und etwa 10 mg/kg/Tag und besonders bevorzugt zwischen 0,2 und etwa 5 mg/kg/Tag. Es soll verstanden werden, dass die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen nicht notwendigerweise die gesamte Menge des Mittels, welches zur Behandlung der Beschwerden wirksam ist, in ihrer Gesamtheit enthalten, da solche wirksamen Mengen durch Verabreichung einer Vielzahl von Dosen von solchen pharmazeutischen Formulierungen erreicht werden können.

[0074] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen in Kapseln oder Tabletten formuliert, welche vorzugsweise 50 bis 200 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, und werden einem Patienten vorzugsweise in einer täglichen Dosis von 50 bis 400 mg, bevorzugt 150 bis 250 mg und besonders bevorzugt etwa 200 mg, verabreicht, um urinärer Inkontinenz und Dysfunktionen unter Behandlung mit 5HT_{1A}-Rezeptorligand Abhilfe zu schaffen.

[0075] Eine pharmazeutische Zusammensetzung für die parenterale Verabreichung enthält etwa 0,01 bis etwa 100 Gew.-% des erfindungsgemäßen aktiven Mittels, bezogen auf 100 Gew.-% der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0076] Üblicherweise enthalten die transdermalen Dosierungsformen von etwa 0,01 bis etwa 100 Gew.-% des aktiven Mittels gegenüber 100% Gesamtgewicht der Dosierungsform.

[0077] Die pharmazeutische Zusammensetzung oder Einheitsdosierungsform kann in einer einzelnen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die gesamtägliche Dosis kann in geteilten Dosierungen verabreicht werden. Zusätzlich kann gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung einer anderen Verbindung für die Behandlung von Beschwerden erwünscht sein. Zum Beispiel können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit bekannten antimuscarinen Medikamenten, wie z.B. Oxybutynin, Tolterodin, Darifenacin und Temiverin, verabreicht werden. Analog können die erfindungsgemäßen Verbindungen α₁-adrenergenen Antagonisten für die Therapie der unteren Urinärtraktsymptome zugeordnet werden, wie z.B. Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin und Tamsulosin.

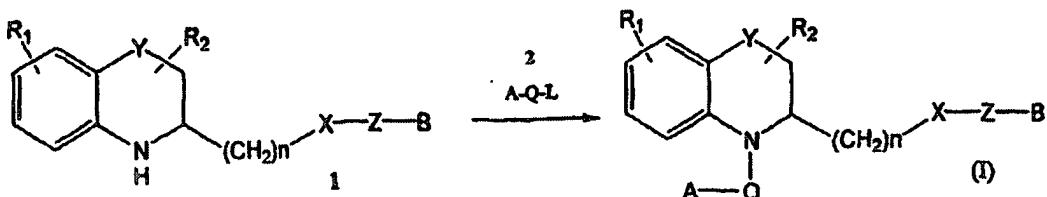
[0078] Zur Kombinationsbehandlung, bei welcher die Verbindungen in getrennten Dosierungsformulierungen vorliegen, können die Verbindungen gleichzeitig verabreicht werden oder jede kann separat zu abgestuften Zeiten verabreicht werden. Zum Beispiel kann die erfindungsgemäße Verbindung am Morgen verabreicht werden und die antimuscarine Verbindung kann am Abend verabreicht werden, oder umgekehrt. Zusätzliche Verbindungen können in speziellen Intervallen ebenfalls verabreicht werden. Die Reihenfolge der Verabreichung hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, einschließlich Alter, Gewicht, Geschlecht, medizinischem Zustand des Patienten, Ernährung und Ätiologie der Beschwerden, die zu behandeln sind, der Verabreichungsroute, der Nieren- und Leberfunktion des Patienten, der Behandlungsgeschichte des Patienten und des Ansprechens des Patienten. Die Bestimmung der Reihenfolge der Verabreichung kann fein abgestimmt werden und ein solches Feinabstimmen ist Routine im Licht der hier bereit gehaltenen Richtlinien. Ohne an Theorie gebunden zu sein wird angenommen, dass die Verabreichung von 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten ungewünschter Aktivität des Sakralreflexes und/oder des Kortikalmechanismusses, der das Harnen kontrolliert, vorbeugt. Daher wird angenommen, dass ein weiter Bereich von neuromuskulären Dysfunktionen des unteren Urinärtraktes durch Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden kann, einschließlich, ohne Einschränkung, Dysurie, Inkontinenz und Bettnässen (überaktive Blase). Dysurie schließt urinäre Häufigkeit, Nokturie, Dringlichkeit, reduzierte Urineinhaltung (reduzierte Blasenspeicherkapazität), Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase, d.h. ein suboptimales Volumen an Urin wird während des Harnlassens abgelassen, mit ein. Inkontinenzsyndrome beinhalten Stressinkontinenz, Dringlichkeitsinkontinez und Bettnässsinkontinenz, sowie gemischte Formen der Inkontinenz. Bettnässen bezieht sich auf das ungewollte Ablassen von Urin in der Nacht oder während des Schlafes.

[0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch geeignet sein für die Behandlung von zentralen Nervensystembeschwerden auf Grund von serotonergischer Dysfunktion.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0080] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allgemein wie folgt gezeigt hergestellt werden:

Schema 1



[0081] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch direkte Kondensation von Verbindungen 1 mit Verbindungen 2 erhalten. Wenn A Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Heterozyklus, (Di)alkylamino oder zyklisches Amino und L ein Halogenatom ist, ist dieser Schritt die wohlbekannte Reaktion zwischen einem Acyl, Sulfonyl, Thiocarbonyl oder Carbamoylchlorid (Chlorformamid) und Amin 1. Allgemein sind die genannten Chloride kommerziell erhältliche Artikel oder werden durch herkömmliche Verfahren, die in der Literatur wohl dokumentiert und dem Fachmann sehr wohl bekannt sind, hergestellt. Die Kondensation wird wie üblich in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. einem chlorierten Lösungsmittel oder Tetrahydrofuran oder Toluol) in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, als Protonenfänger bei einer Temperatur im Bereich von zwischen -20°C und Rückfluss des Lösungsmittels ausgeführt.

[0082] Wenn Verbindung 2 eine Carbonsäure ist (L=OH), kann die Kondensation in Gegenwart eines Kondensationsmittels (z.B. Dicyclohexylcarbodiimid oder Diethylcyanophosphat), wahlweise in Gegenwart eines Beschleunigungsmittels (z.B. N-Hydroxysuccinimid, 4-Dimethylaminopyridin oder N,N'-Carbonyldiimidazol) in einem aprotischen oder chlorierten Lösungsmittel (z.B. N,N-Dimethylformamid oder Chloroform) bei zwischen -10° und 140°C ausgeführt werden (Albertson N. F. Org. React. 12, 205-218 (1962), Doherty A. M. et al. J. Med. Chem. 35, 2-14 (1992), Ishihara Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 39, 3236-3243 (1991)). In einigen Fällen können die aktivierte Intermediateester oder -amide (wie z.B. O-(N-Succinimidyl)ester oder N-Acylimidazolide) isoliert und mit Verbindung 1 weiter reagiert werden, um in die korrespondierenden Amide (I) in einem aprotischen oder chlorierten Lösungsmittel bei zwischen 10 und 100°C überführt zu werden. Ein anderes aktivierte Intermediat, das verwendet werden kann, ist das gemischte Anhydrid der Carbonsäure 2, erhältlich durch Reagierenlassen von 2 (L=OH) mit einem Alkylchloroformiat (wahlweise auf Harz aufgetragen) in Gegenwart eines tertiären Amins (z.B. Triethylamin oder N-Methylmorpholin), dann Reaktion von diesem mit Verbindung 1 bei zwischen 0 und 80°C. Wahlweise kann ein Beschleunigungsmittel (z.B. 1-Hydroxypiperidin) vor der Zugabe des Amins zugegeben werden (Albertson N. F., Org. Reac. 12, 157 (1962)). Alternativ kann die Kondensation ohne Lösungsmittel bei zwischen 150 und 220°C ausgeführt werden (Mitchell J. A. et al., J. Am. Chem. Soc. 53, 1879 (1931)) oder in hochsiedenden ätherischen Lösungsmitteln (z.B. Diglym). Weniger reaktive Derivate der Carbonsäure 2 können ebenfalls verwendet werden, wie z.B. Alkylester, welche wiederum in Gegenwart eines Kondensationsmittels (z.B. Trimethylaluminium) in einem aprotischen und/oder chlorierten Lösungsmittel (z.B. Hexan, Dichlormethan) bei zwischen -10 und 80°C zu (I) konvertiert werden können, oder ohne Lösungsmittel bei zwischen 80 und 180°C (Weinreb S. M. et al. Tetrahedron Lett. 4171 (1977), Lipton M. F. et al., Org. Synth. 59, 49 (1979)). Ein alternatives Verfahren, um Verbindungen (I) herzustellen, wobei A Alkylamino, Dialkylamino, zyklisches Amino, Arylamino oder Aralkylamino ist, besteht in der Verwendung von Isocyanaten, welche kommerziell erhältlich sind oder in situ oder a priori durch herkömmliche Verfahren, die dem Fachmann wohl bekannt sind hergestellt werden, oder in der Verwendung von Carbonyldiimidazol oder Phosgen oder anderen Phosgen-ähnlichen Verbindungen und nachfolgende Reaktion von diesen in einem geeigneten Lösungsmittel, (z.B. THF oder Toluol oder ein chloriertes Lösungsmittel) mit Verbindung 1, gefolgt vom passenden Amin (oder umgekehrt).

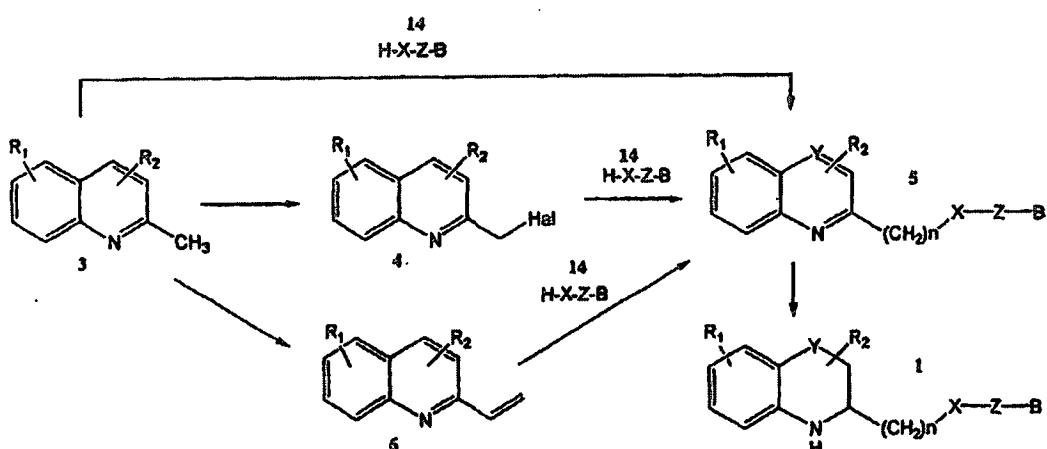
[0083] Die Intermediate 2 (L = OH, Cl) können durch Standardverfahren, die dem Durchschnittsfachmann wohl bekannt und in der Literatur dokumentiert sind, hergestellt werden. Die Verbindungen (I), in welchen A ein Alkyl ist, das wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Hydroxy-, Alkoxy-, Arylalkoxy-, Amino-, Acylamino-, Cyanamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonylgruppen, kann alternativ hergestellt werden aus den Verbindungen (I), bei welchen AQ Hal-Alkyl-Q oder CH₂=CHCO (Ia) ist, durch einfache nukleophile Substitution oder 1,4-Additionen (Michael-Reaktionen) mit dem geeigneten Reaktanten (z.B. Natriumcyanamid, Natriumcyanid, Natriumalkoxide). Die Synthese der Verbindungen (I), bei welchen A eine OH-Gruppe oder eine Amino- oder Acylaminogruppe enthält, erfordert einen ergänzenden Schritt zum Entschützen (und Acyliehen). Zum Beispiel können Verbindungen (I) mit einer maskierten oder geschützten Aminogruppe oder einer geschützten Hydroxygruppe durch Reaktion von (Ia) mit Natriumbenzylat oder Natriumazid oder Kaliumphthalimid oder Benzylamin oder anderen (siehe z.B. T. W. Greene et al., Protective group in organic synthesis, 3. Ausgabe, Wiley Interscience, New York) erhalten werden. Die Verbindungen (I) werden nach der Schutzgrup-

penabspaltung oder Reduktion im Fall der Azidogruppe durch Standardverfahren erhalten. Das bevorzugte Verfahren für die Synthese der Verbindungen (I), bei denen A eine OH-Gruppe enthält, besteht jedenfalls in der Reaktion eines O-geschützten O-AlkylCOOH-Derivats (oder seines aktivierte Analogen) mit den Verbindungen 1. Bevorzugte Schutzgruppe ist Benzyl, welche durch Hydrogenolyse entfernt werden kann.

[0084] Wenn R₁ und die Substituenten am Ring B in den Verbindungen I reaktive Gruppen repräsentieren (z.B. Hydroxyl oder Amino), so müssen diese vor der Acylierung gemäß Schema 1 geschützt werden und dann entschützt werden, indem den bekannten Verfahren, welche im Vorhergehenden von T. W. Greene et al. beschrieben sind, gefolgt wird. Herstellung der Intermediate 1 kann durch verschiedene Verfahren ausgeführt werden. Die Hauptverfahren sind im Folgenden beschrieben.

[0085] Ein erstes ist in Schema 2 detailliert dargestellt und beinhaltet die Nukleophile Substitution des geeigneten Amins 14 an ein 2-Halogenmethylchinolin 4 oder 1,2-Addition an ein 2-Vinylchinolin 6 in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, ein chloriertes Lösungsmittel, Toluol oder anderes protisches oder aprotisches polares Lösungsmittel) bei einer Temperatur von zwischen 0°C und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, in Gegenwart oder nicht einer Base, wie z.B. N,N-Diisopropylethylamin, TEA, Kaliumcarbonat, 1,8-Diazabicycloundec-7-en, oder anderen. Die Intermediate 4 können durch Halogenierung von 3 mit N-Bromsuccinimid oder N-Chlorsuccinimid über herkömmliche Verfahren, wie sie dem Fachmann wohl bekannt und im experimentellen Teil dokumentiert sind, hergestellt werden.

Schema 2



[0086] Diejenigen der Verbindungen 3, die nicht kommerziell erhältlich sind, können aus den korrespondierenden substituierten Anilinen durch Verfahren, wie sie von O. Foye et al. J. Pharm. Sci. 68(3), 336–338, (1979) oder von J. C. Hardy et al.

[0087] WO 98/38 194 genannt werden, hergestellt werden, oder durch andere geeignete Verfahren, wie sie in der Literatur offenbart sind.

[0088] Diejenigen der Verbindungen 6, die nicht kommerziell erhältlich sind, können aus den korrespondierenden Verbindungen 3 durch das Verfahren nach Buchmann G. et al., J. Prakt. Chem. 24(4), 101–112 (1964) oder durch andere geeignete Verfahren hergestellt werden.

[0089] Ein alternatives Verfahren für die Herstellung der Verbindungen 5, in welchen n 2 ist, ist eine Reaktion zwischen den 2-Methylchinolinen 3 und Formaldehyd in Gegenwart eines aprotischen zyklischen Amins. Dies ist die wohlbekannte Mannich-Reaktion, die allgemein ausgeführt wird in der folgenden Art und Weise, nämlich dass das Amin in der Form eines säureaddierten Salzes in einer 40%igen wässrigen Formaldehydlösung gelöst und dann zu einer alkoholischen Lösung aus 2-Methylchinolin zugegeben und die erhaltene Mischung erwärmt wird. Alternative Mannich-Verfahren, die falls notwendig angewendet werden können, sind in der Literatur erhältlich und beschrieben. Das tertiäre Amin 5 wird dann durch Standard-Hydrierungsverfahren in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Platin, Platindioxid, Palladium oder Rhodium oder Nickel, mit oder ohne Träger, wie z.B. Aktivkohle oder Aluminium, in das gewünschte Intermediat 1 überführt.

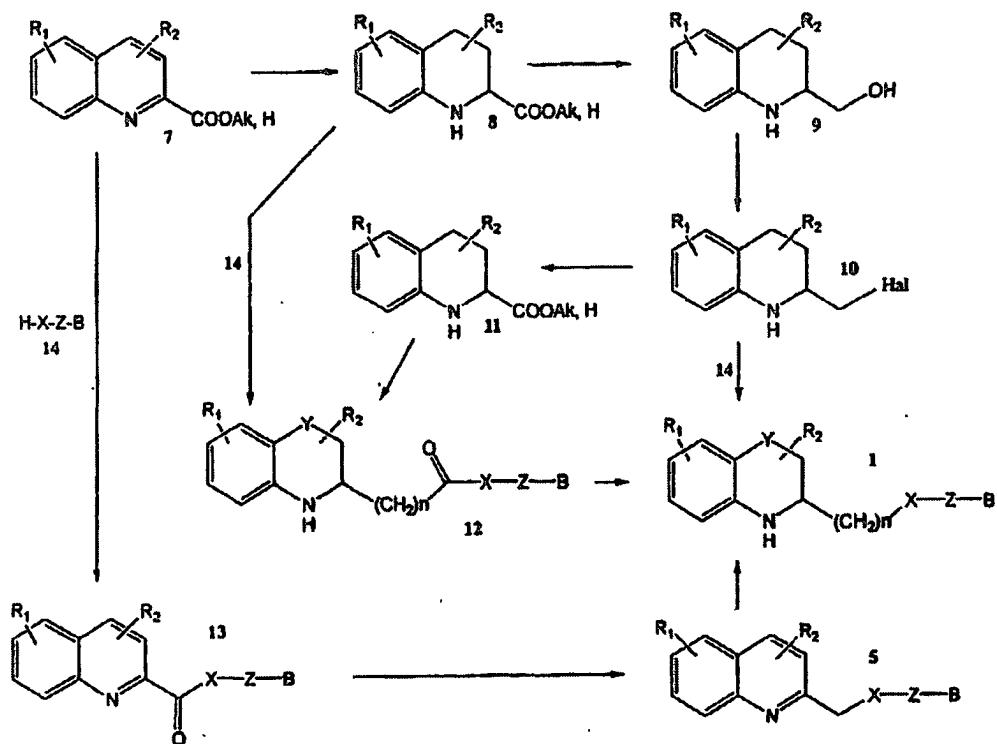
[0090] Diese Hydrierung kann auch unter Verwendung von nascierendem Wasserstoff ausgeführt werden, der durch Natrium-, Lithium- oder Kaliummetalle und einen niedrigen Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol, Propa-

nol, n-Butanol, bei einer Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, erzeugt wird. Andere Verfahren zur Reduktion des Pyridinrings können ebenfalls verwendet werden, wie in der Literatur im Detail ausgeführt (C. J. Moody, *Synlett* 9, 1029–1030 (1998), B. C. Ranu, *Synth. Comm.* 28(3), 485–492 (1998), P. Balczewsky, *Synth. Comm.* 20(18), 2815–2819 (1990), A. Srikrishna, *Tetrahedron* 52(5), 1631–1636 (1996)).

[0091] Der gleiche synthetische Ansatz kann verwendet werden, um die korrespondierenden Indolylderivate (äquivalent zu 5) aus 2-Methylindol-Analogen herzustellen und sie nachfolgend zu den Indolinderivaten, die zu 1 korrespondieren, zu reduzieren.

[0092] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindung 1 ist in Schema 3 gezeigt.

Schema 3



[0093] Intermediate 7 sind kommerziell erhältlich oder können hergestellt werden durch Verfahren, die dem Fachmann sehr wohl bekannt und in der Literatur zitiert sind, z.B. durch Reissert-Reaktion, Behandlung des entsprechenden Chinolins mit Cyanidion oder Äquivalent (z.B. Trimethylsilylcyanid, Popp, F. D. *Heterocycles*, 23, 731, 1985, D. E. Portlock, US 4,461,896, Renaud, A. et al. EP 322 263), oder durch Haloformreaktion aus dem entsprechenden 2-Methylchinolin durch erschöpfende Halogenierung, gefolgt von Hydrolyse (Ejima, A. et al. USP 6 169 086), oder durch Reaktion eines geeignet substituierten Anilins mit Dimethylacetylendicarboxylat in einem hochsiedenden Lösungsmittel (z.B. Diphenylether), was Verbindung 7 als ein 4-Hydroxyderivat hervorbringt, das wiederum konvertiert werden kann in ein 4-Halogenderivat (Phosphonsäureoxychlorid). Verbindung 7 kann zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydroderivaten (8) durch die gleichen Hydrierungsverfahren wie oben erwähnt reduziert werden und durch Standardverfahren mit den geeigneten Aminen kondensiert werden, um Amide 12 hervorzubringen (für die Kondensationsreaktionen siehe oben). Der nächste Schritt ist eine Standardreduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Boran, oder, falls notwendig, eine Nicht-Standardreduktion (z.B. Konvertieren zu einem Thioamid und Reduktion mit Bor und Natriumhydrid), um die Amidcarbonylfunktion zu einer Methylengruppe umzusetzen. Die Reduktion wird durchgeführt durch Auflösen des Amids in einem Lösungsmittel wie z.B. Dioxan und anschließender langsamer Zugabe der organischen Lösung zu einer dicken Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Dioxan oder Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan oder anderem Lösungsmittel. Der katalytische Hydrierungsschritt, der den Heteroring im Chinolin-Kern reduziert, kann auch auf die Reduktionsprodukte 5 angewendet werden, die durch das gleiche Verfahren wie oben durch Reduktion der Intermediate 13, welche aus 7 erhalten wurden, hergestellt werden. Die Carboxygruppe der Intermediate 8 kann ebenfalls auf Standard-Art und Weisen reduziert werden (siehe R. Nagata et al. *J. Med. Chem.* 37, 3956–3968 (1994)), um Alkohole 9 zu ergeben, welche wiederum zu Halogenderivaten 10 durch Standardhalogenierungsverfahren (SOCl₂, PBr₃ oder andere) oder durch Mitsunobu-Reaktion (R. Na-

gata oder Tetrachlorkohlenstoff, Triphenylphosphin und ein chloriertes Lösungsmittel oder andere, zwischen Raumtemperatur und Rückfluss) umgesetzt werden können. Die Verbindungen 10 können mittels klassischer nukleophiler Substitutionsverfahren, die dem Fachmann wohl bekannt sind, mit den geeigneten Aminen zur Reaktion gebracht werden, um die Verbindungen 1 hervorzubringen. Die Verbindungen 10 können auch in den Homologisierungsreaktionen verwendet werden, welche zur Bildung von 11 führen (z.B. über nukleophile Cyano-Substitution, Hydrolyse und Umesterung). Der gesamte letzte Reaktionspfad kann durch herkömmliche Verfahren ausgeführt werden, die in der Literatur gut dokumentiert sind (siehe z.B. R. Nagata et al.).

[0094] Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren gibt es zwei ähnliche verwandte Verfahren zur Herstellung der gleichen Verbindungen. Die erste Variante verwendet ein 2-Formylchinolin (erhalten zum Beispiel durch Selendioxidoxidation von Derivaten 3 (Schema 2) als Ausgangsmaterial anstelle der korrespondierenden 2-Carbonsäure. Die 2-Formyl-Verbindung kann gleichzeitig mit dem Amin 14 zur Reaktion gebracht werden und durch Hydrierung über Raney-Nickel, Platinoxid (Adams-Katalysator) oder einem Katalysator aus bis zu 5% Palladium auf Bariumsulfat reduziert werden. Die kombinierte Reaktion wird allgemein in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. absolutem Alkohol ausgeführt. Das letztere Verfahren kann auch unter Verwendung eines klassischen reduktiven Aminierungsverfahrens und einem Reduktionsmittel, wie z.B. Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, gefolgt von Hydrierung des Pyridinkerns, ausgeführt werden. Wenn R_1 Nitro ist, sollte ein Nitrierungsschritt eingeführt werden, z.B. für Verbindungen 10 oder 11 (bevorzugt), in welchen R_1 H ist. Das beste Verfahren, den Nitrierungsschritt auszuführen, ist, ein N-geschütztes 11 (z.B. N-Cyclohexylcarbonylderivat 15) zu verwenden (siehe Schema 4). Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in welchen R_1 Nitro ist, können auch durch Nitro-Dediazosubstitution (Sandmeyer-Reaktion) eines Diazoniumsalzes aus Anilinverbindungen hergestellt werden, sowie aus Verbindungen, bei denen R_1 Halogen ist, die erhalten werden können aus den entsprechenden Verbindungen, bei denen R_1 Nitro ist, durch Reduktion des Amins, gefolgt von Diazotierung und nachfolgende Umsetzung zu der Halogen-Verbindung über wohlbekannte Verfahren.

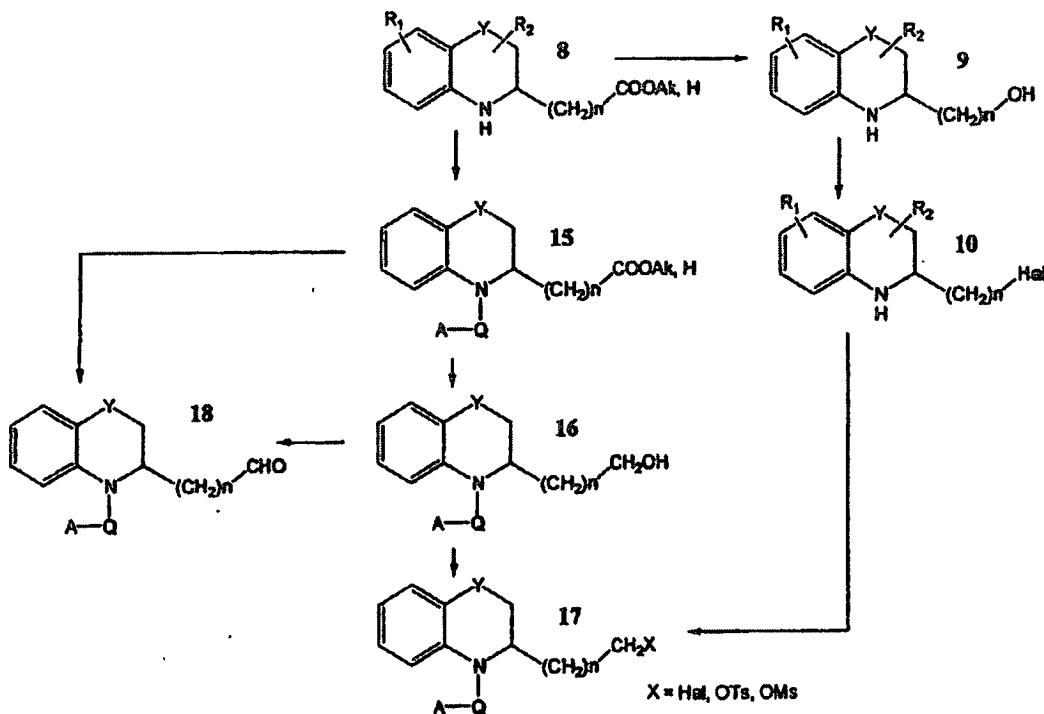
[0095] Wenn R_1 Br ist, sollte ein Bromierungsschritt (z.B. mit N-Bromsuccinimid in DMF) eingeführt werden, z.B. für die Verbindungen 10 oder 11 (bevorzugt), in welchen R_1 H ist. Bromierung von Verbindungen 15 (Schema 4) erfordert härtere Bedingungen (z.B. Br₂ mit Fe-Katalyse in Dichlormethan oder andere Verfahren aus der Literatur (siehe Nagata R. oben)). Es soll bemerkt werden, dass die Ausgangsmaterialien, welche für diese Reaktionen erforderlich sind, kommerziell erhältlich sind oder einfach herzustellen unter Verwendung von Standardtechniken und normalen organischen Syntheseverfahren. Solche Techniken sind in organischen Standard-Synthesebüchern offenbart und/oder in speziellen Referenzliteraturen veröffentlicht.

[0096] Die Verbindungen I, bei denen Y eine Bindung ist (2,3-Dihydroindole), können in Analogie mit den oben eingehend für die Tetrahydrochinolinderivate beschriebenen Verfahren hergestellt werden (siehe Nagata R. oben). Härtere Bedingungen sind erforderlich für die Acylierungen, welche zu den Verbindungen (I) führen, wenn der Heterozyklus ein Indolderivat ist. Die Verwendung von starken Basen ist notwendig, um die Indol-NH-Gruppe zu deprotonieren, um sie gut nukleophil zu machen (siehe T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, Wiley Interscience, New York, 1999). Wenn B nicht ein N-geschütztes Indol ist, muss der letzte Acylierungsschritt für die Bildung von I nach dem Schützen des B-Indols mit einer geeigneten Gruppe, wie z.B. einem Silyl- oder tert.-Butoxycarbonyl oder anderen Gruppe, ausgeführt werden (siehe T. W. Greene oben). Die erhaltene geschützte Verbindung I muss dann durch Standardverfahren entschützt werden. Alternativ können die Verbindungen I, wenn B Indol oder ein anderer potentiell reaktiver Heteroring ist, hergestellt werden, indem z.B. von einem Methyl- oder Ethylindol-2-Carboxylat gestartet wird, dieses N-acyliert und die Carboxylatgruppe reduziert wird, was harte Reaktionsbedingungen vermeidet, z.B. durch Verwendung von CaBH₄ oder Hydrolysieren der Estereinheit und Ausführen der Reduktion an dem gemischten Anhydrid, welches aus Indol-2-Carbonsäure und Ethylchloroformiat mit Natriumborhydrid erhalten wird. Diese N-Acyl-2-indolylmethanolderivate können zu den Endverbindungen I umgesetzt werden, die ein Indol als B haben, wie für das Intermediat 9 beschrieben (Schema 3).

[0097] Die Verbindungen, in denen Y CH ist und die eine Doppelbindung enthalten, können durch das Verfahren von Reissert wie in US 3,929,784 beschrieben erhalten werden, ausgehend von einem geeigneten Chinolin, oder durch ein anderes bekanntes Verfahren oder seine Varianten. Zum Beispiel kann man durch Reaktion eines substituierten Chinolins mit Benzoylchlorid und Kaliumcyanid 1-Benzoyl-2-cyano(substituiertes)-1,2-Dihydrochinolin erhalten, oder man kann durch Reaktion mit Benzoylchlorid und Diethylmalonat (CA76:59409), gefolgt von Hydrolyse/Decarboxylierung, 2-Chinolinsäurederivate herstellen. Danach können klassische Reaktionsmethoden die gleiche Art von Intermediaten wie für die Tetrahydroverbindungen beschrieben, hervorbringen.

[0098] Ein alternatives Verfahren, um die erfindungsgemäßen Verbindungen I zu erhalten, das besonders zugänglich ist, wenn mit optisch aktiven Verbindungen gehandelt wird, ist in Schema 4 beschrieben.

Schema 4



[0099] Die NH-Gruppe der Intermediate 8 und 11 kann auf Standardarten und -weisen acyliert werden (siehe oben bei der Acylierung der Intermediate 1), um polyfunktionalisierte Verbindungen 15 zu ergeben, welche wiederum durch in der Literatur bekannte Verfahren selektiv reduziert werden können (z.B. Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid in Alkohol oder Wasser, Natriumborhydrid-Lithiumchlorid oder Natriumborhydrid-Calciumchlorid, Calciumborhydrid, Boran-THF-Komplex oder Boranimethylsulfidkomplex oder, nur wenn 8 oder 11 eine Carbonsäure ist, Erzeugen des gemischten Anhydriids mit einem Chloroformiat und einer Base und Reduktion desselben mit Natriumborhydrid). Alternativ können Alkohole 16 hergestellt werden durch Reaktion der Intermediate 9 mit einem Überschuss des Acylierungsreagenzes, um die korrespondierenden O,N-diacylierten Derivate hervorzubringen, die wiederum selektiv durch bekannte Verfahren O-monohydriert werden können. Die so erhaltenen Alkohole 16 können in die Halogenderivate 17 durch Standardhalogenierungsverfahren (SOCl_2 , PBr_3 oder andere) oder durch Mitsunobu-Reaktion (R. Nagata oder CCl_4 , Triphenylphosphin/chloriertes Lösungsmittel oder anderes, Raumtemperatur-Rückfluss) umgewandelt werden.

[0100] 17 kann durch klassische nukleophile Substitutionsverfahren, die dem Fachmann wohlbekannt sind, mit dem geeigneten Amin zur Reaktion gebracht werden, was Verbindungen I hervorbringt. Verbindungen 17 können auch durch Ausführen von Acylierungsreaktionen an Intermediat 10 hergestellt werden.

[0101] Ein alternatives Verfahren, um die erfindungsgemäßen Verbindungen I zu erhalten, besteht in der Reaktion des Aldehyds 18 mit Aminen 14 in einer reduktiven Aminierungsart und -weise. Das Intermediat 18 kann durch selektives Reduzieren der Verbindungen 15 erzeugt werden (z.B. mit Diisobutylaluminiumhydrid oder durch Rosemund-Reaktion (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58(11), 3337–45, (1985)) oder andere Verfahren (J. Org. Chem. 64(24), 8962–8964, (1999) oder J. Org. Chem. 51(5), 705–12, (1986)). Alternativ können Alkohole 16 zu Verbindungen 18 durch bekannte Verfahren oxidiert werden (z.B. Swern's-Oxidation oder DMSO-basierte Oxidationsverfahren (Synthesis, 857 (1990) oder Pyridindichromat oder Martins-Reagenz oder Mangandioxid).

[0102] Verbindungen 15 sind sehr geeignete Intermediate für die Herstellung von Verbindungen (I), wenn R_2 eine 2-Alkyl-Gruppe ist. Diese Gruppe kann durch eine Protonenabstraktion an der 2-Position des Tetrahydrochinolinrings mit einer starken Base (z.B. NaNH_2 , NaH , BuLi , etc.) und Alkylierung mit dem geeigneten Alkylhalogenid (siehe Biorg. Med. Chem. Lett. 5, 1527, (1995)) eingeführt werden. Verbindungen (I), bei welchen R_1 Aryl oder Heteroaryl ist, können erhalten werden durch wohl bekannte Suzuki-Kopplung der Verbindungen (I) mit $R_1 = \text{Br}$. Die chemischen Verfahren sind im experimentellen Teil sehr gut dokumentiert.

[0103] Die N-Oxide der Verbindungen I können hergestellt werden durch einfache Oxidationsverfahren, wie sie dem Fachmann bekannt sind. Das Oxidationsverfahren, welches von Brougham P., Synthesis, 1015–1017 (1987) beschrieben wird, erlaubt die Unterscheidung der zwei Stickstoffatome des Piperazinrings, was erlaubt, sowohl die N-Oxide, als auch die N,N'-Dioxide zu erhalten.

[0104] Die oben genannten Verbindungen I (Tetrahydro- oder Dihydrochinolin und 2,3-Dihydroindolverbindungen) tragen ein Stereozentrum an Position 2 des Heterorings und können als zwei Enantiomere erhalten werden. Auftrennen der racemischen Form von (I) kann durchgeführt werden durch fraktionierte Kristallisation des diastereomeren Salzes, hergestellt durch Salzbildung von (I), mit einer optisch aktiven Säure, oder durch präparativ-chirale Säulenchromatographie-Verfahren, wie im experimentellen Teil beschrieben.

[0105] Die Enantiomeren von (I) können durch stereospezifische Synthesen erhalten werden, ausgehend von den homochiralen Verbindungen 8 (Schema 3). Diese können durch bekannte Verfahren erhalten werden, welche N-Derivatisierung der Ester mit chiralen Verbindungen, Abtrennung durch chromatographische Säulen oder fraktionierte Kristallisation oder Hydrolyse der Diastereomersäuremischung, gefolgt von fraktionierter Kristallisation und Entschützen, erhalten werden können (M. Paglialunga et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 596–600, (1976)). Alternativ kann direkte fraktionierte Kristallisation des Salzes der N-geschützten Säure 8 mit optisch aktiven Basen durchgeführt werden (D. E. Portlock US 4,461,896).

[0106] Die homochiralen Verbindungen 8 (Schema 3) können auch durch enzymatische Auftrennung erhalten werden (S. Katayama et al., Tetrahedron Asymmetry 9, 4295–4299, (1998)).

[0107] Die Herstellung der Intermediatamine 14, welche bisher nicht in der Literatur bekannt sind, verwendet Syntheseverfahren, die dem Fachmann wohlbekannt sind. Piperazinherstellungsverfahren beinhalten die Synthese eines geeigneten Anilins durch Standardreaktionen und die nachfolgende Zyklisierung mit Bis-2-chlorethylamin, um Piperazin hervorzubringen, folgend dem Verfahren von Prelog V. et al., Collect. Czech. Chem. Comm. 5, 497–502 (1933) oder seinen Varianten (Elworthy T. R., J. Med. Chem. 40, 2674–2687 (1997)).

[0108] Die Herstellung von kommerziell nicht erhältlichen Aryl- oder Heterozyklopiperidinintermediaten kann durchgeführt werden durch bekannte Verfahren, welche die Reaktion von Aryl- oder heterozyklischen organometallischen Verbindungen mit N-geschützten Piperidonen (z.B. Carbobenzoyloxy- oder tert.-Butoxycarbonylpiperidonen oder Ethoxycarbonylpiperidonen) einschließen, um 4-Aryl- oder Heterocyclopiperidinol-Verbindungen zu erhalten, die dehydriert und zu Verbindungen 14 reduziert oder deoxygeniert werden können. Alternativ können N-geschützte Piperidone (z.B. Carbobenzoyloxy- und tert.-Butoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylpiperidone) zu ihren Silylenolethern umgewandelt werden und durch Palladium-katalysierte Reaktionen mit Aryl- oder heterozyklischen organometallischen Verbindungen oder Aryl- oder Heterocycloborsäuren oder -estern zur Reaktion gebracht werden, um die En-Verbindungen zu erhalten, die dann zu den Verbindungen 14 reduziert werden. Die anderen erforderlichen zyklischen Amine 14 können wiederum durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0109] [Fig. 1](#): Zeitablauf von BVC- und MP-Änderungen in Ratten nach oraler Verabreichung von Träger (Kreise) oder 3,0 mg/kg der racemischen Verbindung ((\pm)1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin) aus Beispiel 1 (Quadrat). Die Daten repräsentieren die %-Veränderungen gegen die Basiswerte bei verschiedenen Zeiten ab Behandlung. „n“ = Anzahl Ratten/Gruppe. Die Signifikanz, gezeigt als $P < \dots$ (zwischen den Behandlungen: ANOVA der CONTRAST VARIABLEN) zeigt den Unterschied zwischen dem Trend, der im Vergleich (Träger) und den behandelten Gruppen beobachtet wird. Sterne (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$) zeigen die Signifikanz zwischen den beobachteten Werten zur aufgetragenen Zeit und dem Basislinienwert (bei Behandlung).

[0110] [Fig. 2](#): Zeitverlauf der BVC- und MP-Änderungen bei Ratten nach oraler Gabe von Träger (Kreise) oder 3,0 mg/kg Oxybutynin (Quadrat). Daten wie in [Fig. 1](#) ausgedrückt.

Beispiele

[0111] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung, schränken sie aber nicht ein. $^1\text{H-NMR}$ Spektren wurden bei 200 MHz in CDCl_3 aufgenommen, sofern nicht anders spezifiziert. Die Hauptabkürzungen, die in den Beispielen verwendet werden, sind wie folgt: CHCl_3 steht für alkoholfreies Chloroform, THF steht für Tetrahydrofuran, Me steht für Methyl, Et steht für Ethyl, Ph steht für Phenyl, Ac steht für Acetyl, DMF steht für

N,N-Dimethylformamid, DIPEA steht für N,N-Diisopropylethylamin, TEA steht für Triethylamin, NBS steht für N-Bromsuccinimid, AIBN steht für Azoisobutyronitil, DMAP steht für 4-Dimethylaminopyridin.

Beispiel 1

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,

(+)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,

(-)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-Chlormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 1A)

[0112] Eine Lösung aus 0,13 g 2-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (hergestellt wie in Nagata R. et al., J. Med. Chem., 37, 3956–3968 (1994) beschrieben), 0,39 g Ph₃P in 5 ml CHCl₃ und 3 ml CCl₄ wird bei 50°C 6 Stunden gerührt. Die Mischung wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether-Ethylacetat 97:3), um 0,09 g (66%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,00–2,00 (b, 1H), 1,65–1,85 (m, 1H), 1,90–2,10 (m, 1H), 2,60–2,95 (m, 2H), 3,45–3,70 (m, 3H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,90–7,10 (m, 2H).

b) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 1B)

[0113] 0,13 g Verbindung 1A und 0,20 g 1-(4-Indolyl)-piperazin (WO 99/67 237) in 1,5 ml DMF werden bei 100°C unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden gerührt. Die abgekühlte Mischung wird in 20 ml Wasser eingesossen und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 5 ml). Die organische Phase wird auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether-Ethylacetat 7:3), um 0,08 g (32%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,45–1,75 (m, 1H), 1,85–2,00 (m, 1H), 2,45–3,10 (m, 8H), 3,20–3,60 (m, 6H), 6,50–6,70 (m, 4H), 6,90–7,05 (m, 2H), 7,05–7,20 (m, 3H), 8,25 (bs, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0114] Eine Mischung aus 0,07 g Verbindung 1B, 0,05 ml DIPEA, 0,04 ml Cyclohexancarbonylchlorid und 1,5 ml Toluol wird bei 20 bis 25°C unter Stickstoffatmosphäre 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird mit einer 5% wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat (3 × 3 ml) und 3 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Dichlormethan-Methanol 95:5), um 0,03 g (33%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,05 (m, 12H), 2,05–2,25 (m, 1H), 2,25–2,85 (m, 8H), 3,10–3,35 (m, 4H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,20 (bs, 1H).

[0115] Alternativ kann die Verbindung aus Beispiel 1 durch das folgende Verfahren hergestellt werden:

d) 1-(4-Indolyl)-4-chinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 1C)

[0116] Eine Mischung aus 2-Chlormethylchinolin (2,56 g), DIPEA (4,16 ml) und 1-(4-Indolyl)-piperazin (2,65 g) in DMF (4 ml) wird bei 120–130°C 3–4 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit Wasser (50–60 ml) verdünnt. Die Flüssigkeiten werden dekantiert und mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert, mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Feststoffrückstand wird in Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert.

[0117] Die vereinten organischen Phasen werden bei reduziertem Druck bis zur Trockne abgedampft. Der Rohstoff wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat-Petrolether 75:25 gereinigt, um 2,87 g (70%) der erwünschten Verbindung als Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,65–2,96 (m, 4H), 3,28–3,42 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 6,51–6,66 (m, 2H), 6,98–7,18 (m, 3H), 7,48–7,61 (m, 1H), 7,61–7,89 (m, 3H), 8,07–8,28 (m, 3H).

e) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung

[0118] Eine Mischung aus Verbindung 1C (2,87 g), PtO₂ (101 mg) und Essigsäure (50 ml) wird bei einem Wasserstoffdruck von 15 psi (103455 Pascal) in einem Parr-Apparat bei Raumtemperatur hydriert. Der Kata-

lysator wird durch Filtration abgetrennt und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck abgezogen, der Rückstand mit Dichlormethan (20 ml) aufgenommen und mit 1 N Natriumhydroxid (pH > 8) alkalisiert. Das wässrige Extrakt wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um 2,22 g (76,5%) der Titelverbindung zu ergeben.

f) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0119] Cyclohexancarbonylchlorid (1,03 ml) wird zu einer Lösung von Verbindung 1B (2,22 g), TEA (1,33 ml) in Dichlormethan (30 ml) zugegeben und unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Nach 2–3 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird die erhaltene Mischung mit 1 N Natriumhydroxid (pH > 8) gewaschen und die organische Phase auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

[0120] Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Toluol-Aceton 8:2 gereinigt, was 2,41 g (81%) der Titelverbindung als blassgelbes Pulver hervorbringt. Umkristallisieren aus MeCN bringt die Titelverbindung als weißen Feststoff hervor. Schmelzpunkt 180 bis 181°C.

[0121] Alternativ kann die Rohverbindung direkt durch Umkristallisieren aus MeCN gereinigt werden, was die reine Titelverbindung hervorbringt.

[0122] Alternativ kann Verbindung 1B durch das unten beschriebene Syntheseverfahren hergestellt werden:

g) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 1D)

[0123] TEA (0,48 ml) und Diethylcyanophosphonat (0,53 ml) werden zu einer gerührten Lösung aus 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (0,594 g) und 1-(4-Indolyl)-piperazin (0,675 g) in DMF (24 ml) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Es wird mit H₂O verdünnt (300 ml) und das weiße Fällungsprodukt, welches sich bildet, abfiltriert und über Natriumsulfat getrocknet, indem es in CH₂Cl₂ gelöst wird, und die Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie und Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um 0,7 g (58%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,60–1,90 (m, 1H), 2,10–2,25 (m, 1H), 2,70–3,00 (m, 2H), 3,20–3,35 (m, 4H), 3,65–4,10 (m, 4H), 4,40 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 6,51–6,75 (m, 4H), 6,95–7,30 (m, 5H), 8,25 (s, 1H).

h) 1-(4-Indolyl)-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 1B)

[0124] 10 M Borandimethylsulfid (0,21 ml) werden zu einer gerührten Lösung aus Verbindung 1D (0,25 g) in THF (5 ml) bei 0°C zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer gesättigten Lösung aus Ammoniumchlorid verdünnt. Die erhaltene Lösung wird mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um 0,12 g (49%) der Titelverbindung zu ergeben.

(+)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin und (-)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0125] Die racemische Verbindung aus Beispiel 1 wird einer Chiralsäulen-Chromatographie (Chiralpack AD 0,46 × 25 cm, Eluent 0,1% Diethylamin in Ethanol, Fluss 65 ml/min., λ = 235 nm) unterzogen, was zwei Enantiomere hervorbringt:

Beispiel (+)-1 α _D: + 142° (c = 0,5, CHCl₃),

Beispiel (-)-1 α _D: -147° (c = 0,57, CHCl₃).

[0126] Die Verbindung aus Beispiel (+)-1 wird zu dem korrespondierenden Monomethansulfonatsalz durch übliche Verfahren umgesetzt und nach Umkristallisation aus i-Propanol und Mischungen aus i-Propanol-Wasser 4:1, 1:1 und 1:4, zeigt sie einen DSC-Schmelzpeak von 143°C.

[0127] Ebenso zeigt sie nach Umkristallisation aus Mischungen von Ethanol-Wasser 4:1, 1:1 und 1:4 einen DSC-Schmelzpeak von 151°C.

Beispiel 2

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 2A)

[0128] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1C beschrieben, wobei jedoch 1-(4-Indolyl)-piperazin durch 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin ersetzt wird. Die Reinigung wird ausgeführt durch Flash-Chromatographie und Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 4:6, um die Titelverbindung zu ergeben (63,6%).

¹H-NMR (δ): 2,69–2,86 (m, 4H), 2,98–3,27 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,79–7,04 (m, 4H), 7,49–7,58 (m, 1H), 7,63–7,79 (m, 3H), 8,03–8,21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4(2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 2B)

[0129] Verbindung 2B wird in gleicher Art und Weise wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben erhalten, jedoch ausgehend von Verbindung 2A anstelle von Verbindung 1C. Der Rohstoff wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung (57%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,48–1,67 (m, 1H), 1,80–1,99 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,51–2,67 (m, 4H), 2,72–2,98 (m, 4H), 3,02–3,27 (m, 4H), 3,37–3,59 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 4,56–4,77 (b, 1H), 6,48–6,67 (m, 2H), 6,83–7,08 (m, 6H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin

[0130] Die Titelverbindung wird durch das alternative Acylierungsverfahren (Schritt f), wie für die Verbindung aus Beispiel 1 beschrieben, hergestellt, ausgehend von Verbindung 2B anstelle von Verbindung 1B. Der Rohstoff wird zweimal durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 95:5 und dann mit Toluol-Aceton 85:15 gereinigt, was die Titelverbindung (69%) hervorbringt. Schmelzpunkt 45,5°C (Zersetzung).

¹H-NMR (δ): 0,86–2,00 (m, 11H), 2,02–2,21 (m, 1H), 2,25–2,81 (m, 9H), 2,92–3,16 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,99–5,21 (m, 1H), 6,81–8,04 (m, 4H), 7,08–7,29 (m, 4H).

Beispiel 3

1-[2-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-[2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 3A)

[0131] Verbindung 3A wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben, aber ausgehend von 1-[2-(2-chinoliny)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin (US 3,983,121) anstelle von Verbindung 1C. Der Rohstoff wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 93:7 gereinigt, um 0,115 g (43%) der Titelverbindung zu erhalten.

¹H-NMR (δ): 1,54–2,03 (m, 4H), 2,51–2,72 (m, 4H), 2,73–2,97 (m, 4H), 3,01–3,40 (m, 4H), 3,31–3,49 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,51–6,62 (m, 1H), 6,81–7,09 (m, 6H).

b) 1-[2-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin

[0132] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren (Schritt f), wie er für die Verbindung aus Beispiel 1 beschrieben wird, gefolgt wird, ausgehend von Verbindung 3A anstelle von Verbindung 1B. Der Rohstoff wird zweimal durch Flash-Chromatographie durch Eluieren zuerst mit Dichlormethan-Methanol 94:6 und dann mit Ethylacetat-2 N methanolischem Ammoniak 98:2 gereinigt, was 0,13 g der Titelverbindung als einen Feststoff hervorbringt, der Cyclohexancarbonsäure als Hauptverunreinigung enthält. Dieser Feststoff wird in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit 1 N Natriumhydroxid (2 × 3 ml) gewaschen. Der organische Teil wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck eingedampft, um 0,091 g (62%) der erwünschten Verbindung zu erhalten.

¹H-NMR (δ): 0,89–2,00 (m, 13H), 2,23–2,81 (m, 10H), 2,94–3,15 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,78–5,04 (m, 1H), 6,76–7,28 (m, 8H).

Beispiel 4

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

a) 2-[4-[2-(2,2,2-Trifluorethoxy)-phenyl]-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 4A)

[0133] Verbindung 4A wird in der gleichen Art und Weise erhalten wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1-[2-(2,2,2-Trifluorethoxyphenyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Die Rohsubstanz wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 55:45 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (88%).

¹H-NMR (δ): 2,60–2,83 (m, 4H), 3,06–3,27 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,40 (q, 4H), 6,88–7,09 (m, 4H), 7,46–7,62 (m, 1H), 7,66–7,85 (m, 3H), 8,03–8,21 (m, 2H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin (Verbindung 4B)

[0134] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 4A anstelle von Verbindung 1C. Der Rohstoff wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (61%).

¹H-NMR (δ): 1,45–1,71 (m, 1H), 1,82–2,00 (m, 1H), 2,40–2,64 (m, 4H), 2,69–2,91 (m, 4H), 3,04–3,26 (m, 4H), 3,37–3,57 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,56–4,76 (br, 1H), 6,48–6,67 (m, 2H), 6,85–7,09 (m, 6H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0135] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, aber ausgehend von Verbindung 4B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu erhalten (89%). Schmelzpunkt 46°C (Zersetzung).

¹H-NMR (δ): 0,81–1,99 (m, 12H), 2,01–2,19 (m, 1H), 2,24–2,78 (m, 8H), 2,92–3,13 (m, 4H), 4,39 (q, 2H), 4,99–5,20 (m, 1H), 6,84–7,28 (m, 8H).

Beispiel 5

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

a) 2-Brommethyl-6-fluorochinolin (Verbindung 5A)

[0136] Eine Mischung aus 6-Fluor-2-methylchinolin (3 g), NBS (1,65 g), AIBN (25 mg) und CCl₄ (10 ml) werden 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann wird zusätzlich NBS (0,825 g) zugegeben und die Mischung 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Feststoff durch Filtration abgetrennt und das Filtrat bei reduziertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 85:15 gereinigt, um als ein erstes eluiertes Produkt 0,71 g (17%) der Titelverbindung und 2,13 g Ausgangsmaterial zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 4,71 (s, 2H), 7,36–7,65 (m, 3H), 8,00–8,19 (m, 2H).

b) 6-Fluor-2-{4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-1-piperazinylmethyl}-chinolin (Verbindung 5B)

[0137] Verbindung 5B wird in der gleichen Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1-[2-(2,2,2-Trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin und von Verbindung 5A anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (80%).

¹H-NMR (δ): 2,67–2,86 (m, 4H), 3,05–3,26 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,41 (q, 4H), 6,88–7,09 (m, 4H), 7,37–7,56 (m, 2H), 7,71 (d, 3H), 7,99–8,18 (m, 2H).

c) 1-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin (Verbindung 5C)

[0138] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 5B anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluie-

ren mit Petrolether-Ethylacetat 8:2 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (57%).

¹H-NMR (δ): 1,42–1,80 (m, 1H), 1,80–1,99 (m, 1H), 2,39–2,61 (m, 4H), 2,63–2,94 (m, 4H), 3,02–3,26 (m, 4H), 3,31–3,52 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,41–4,68 (br, 1H), 6,37–6,54 (m, 1H), 6,61–6,79 (m, 2H), 6,88–7,11 (m, 6H).

d) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0139] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, jedoch ausgehend von Verbindung 5C anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (92%). Schmelzpunkt 51°C.

¹H-NMR (δ): 0,80–1,99 (m, 11H), 2,00–2,17 (m, 1H), 2,21–2,77 (m, 9H), 2,91–3,12 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 4,98–5,22 (m, 1H), 6,83–7,16 (m, 8H).

Beispiel 6

1-[1-(2-Ethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0140] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, jedoch ausgehend von Verbindung 4B anstelle von Verbindung 1B und unter Verwendung von 2-Ethylbutanoylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 75:25 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (93%).

¹H-NMR (δ): 0,61 und 1,05 (2t, 6H), 1,21–1,67 (m, 5H), 1,74–1,93 (m, 1H), 2,00–2,19 (m, 1H), 2,23–2,84 (m, 8H), 2,92–3,24 (m, 4H), 4,41 (m, 2H), 5,08–5,29 (m, 1H), 6,81–7,29 (m, 8H).

Beispiel 7

1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0141] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, jedoch ausgehend von Verbindung 4B anstelle von Verbindung 1B und unter Verwendung von 3-Methoxypropionylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 4:6 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (56,5%).

¹H-NMR (δ): 1,41–1,55 (m, 1H), 2,04–2,21 (m, 1H), 2,31–2,95 (m, 10H), 2,97–3,16 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,41 (q, 2H), 5,06–5,21 (m, 1H), 6,88–7,08 (m, 4H), 7,00–7,18 (m, 4H).

Beispiel 8

1-[1-(3-Benzylloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0142] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 4B anstelle von Verbindung 1B und unter Verwendung von 3-Benzylloxypropionylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Toluol-Aceton 7,5:21,5 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (48%).

¹H-NMR (δ): 1,41–1,60 (m, 1H), 2,05–2,21 (m, 1H), 2,25–2,75 (m, 9H), 2,80–3,16 (m, 5H), 3,70–3,90 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,00–5,21 (m, 1H), 6,82–7,08 (m, 4H), 7,10–7,40 (m, 4H).

Beispiel 9

1-[1-(3-Benzylloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0143] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, wobei 3-Benzylloxypropionylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid verwendet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Toluol-Aceton 7,5:2,5 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (58%).

¹H-NMR (δ): 1,41–1,65 (m, 1H), 2,10–2,30 (m, 1H), 2,32–3,00 (m, 10H), 3,10–3,30 (m, 4H), 3,72–3,92 (m, 2H),

4,50 (s, 2H), 5,05–5,25 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 7,00–7,40 (m, 12H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 10

1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin

[0144] 10% Pd-C (0,05 mg) und Ammoniumformiat (0,16 g) werden zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 8 (0,202 g) in MeOH (8 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Es werden zusätzlich 0,2 g Ammoniumformiat und 0,1 g 10% Pd-C zugegeben. Die Mischung wird für weitere 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert und eine Vakuumverdampfung durchgeführt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CHCl₃-MeOH 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu erhalten (48%).

¹H-NMR (δ): 1,30–2,00 (m, 2H), 2,04–2,21 (m, 1H), 2,25–2,80 (m, 9H), 2,80–3,00 (m, 1H), 3,00–3,15 (m, 4H), 3,75–4,00 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 5,05–5,31 (m, 1H), 6,82–7,08 (m, 4H), 7,10–7,35 (m, 4H).

Beispiel 11

1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0145] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, wobei 3-Methoxypropionylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid verwendet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 3:7 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (44%). Schmelzpunkt 62,8–66°C.

¹H-NMR (δ): 1,41–1,65 (m, 1H), 2,10–2,25 (m, 1H), 2,30–2,95 (m, 10H), 3,12–3,25 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,70 (t, 2H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,09–7,30 (m, 12H), 8,15 (s, 1H)

Beispiel 12

1-[1-(3-Isopropoxypipronyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0146] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, wobei 3-Isopropoxypipronylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid verwendet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (20%).

¹H-NMR (δ): 1,12 (d, 6H), 1,41–1,65 (m, 1H), 2,10–2,25 (m, 1H), 2,30–3,00 (m, 10H), 3,12–3,25 (m, 4H), 3,55 (septet, 1H), 3,65–3,90 (m, 1H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,00–7,35 (m, 12H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 13

1-[1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0147] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, wobei Acetylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und CHCl₃ anstelle von Dichlormethan verwendet werden. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 3:7:0,1 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (53%). Schmelzpunkt 187–189°C.

¹H-NMR (δ): 1,50–1,70 (m, 1H), 2,05–2,29 (m, 4H), 2,31–2,85 (m, 8H), 3,10–3,32 (m, 4H), 4,98–5,21 (m, 1H), 6,48–6,65 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,15, s, 1H.

Beispiel 14

1-[1-(4-Morpholinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0148] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, wobei jedoch 4-Morpholinocarbonylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und Toluol anstelle von Dichlormethan verwendet und 2,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 8:2:0,01 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (26%). Schmelzpunkt 195–205°C.

¹H-NMR (δ): 1,90–2,21 (m, 2H), 2,35 (d, 1H), 2,55–2,90 (m, 7H), 3,12–3,42 (m, 8H), 3,48–3,75 (m, 4H),

4,38–4,50 (m, 1H), 6,48–6,60 (m, 2H), 6,85–7,20 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 15

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazin

[0149] Die Verbindung aus Beispiel 1 (0,456 g) wird zu einer Suspension aus 50% NaH (0,130 g) in DMF (20 ml) zugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur und dann eine Stunde bei 55°C gerührt. Methyljodid (0,185 ml) wird tropfenweise zugegeben, vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in H₂O eingegossen. Das Fällungsprodukt wird filtriert, in Et₂O gelöst, mit H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-MeOH 9,7:0,3 gereinigt, um 0,077 g der Titelverbindung zu ergeben (16%). Schmelzpunkt 66–70°C.
¹H-NMR (δ): 0,80–2,05 (m, 11H), 2,06–2,25 (m, 1H), 2,25–2,85 (m, 8H), 3,10–3,35 (m, 4H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,20 (b, 1H).

Beispiel 16

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-Brommethyl-6-methoxychinolin (Verbindung 16A)

[0150] Verbindung 16A wird in gleicher Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 5A (Verfahren a) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 6-Methoxy-2-methylchinolin anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 85:15 gereinigt, um als ein erstes Elutionsprodukt 0,45 g (30%) der Titelverbindung zu ergeben, gefolgt von 0,39 g des Ausgangsmaterials.

¹H-NMR (δ): 3,93 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

b) 6-Methoxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 16B)

[0151] Verbindung 16B wird in der gleichen Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, wobei jedoch Verbindung 16A anstelle von 2-Chlormethylchinolin verwendet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (80%).

¹H-NMR (δ): 2,73–2,91 (m, 4H), 3,21–3,42 (m, 4H), 3,86–4,02 (m, 5H), 6,49–6,67 (m, 2H), 7,00–7,21 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,91–8,10 (m, 2H), 8,12–8,33 (br, 1H).

c) 1-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 16C)

[0152] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 16B anstelle Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (48%).

¹H-NMR (δ): 1,47–1,72 (m, 1H), 1,81–2,01 (m, 1H), 2,36–2,53 (m, 2H), 2,54–2,74 (m, 2H), 2,75–2,98 (m, 4H), 3,18–3,57 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 4,71–4,83 (sa, 1H), 6,47–6,63 (m, 5H), 7,02–7,18 (m, 3H), 8,11–8,26 (br, 1H).

d) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0153] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 16C anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (89%). Schmelzpunkt 90–93°C.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,00 (m, 11H), 2,01–2,21 (m, 1H), 2,22–2,84 (m, 9H), 3,11–3,34 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,01–5,23 (m, 1H), 6,46–6,64 (m, 2H), 6,70–6,83 (m, 2H), 6,95–7,19 (m, 4H), 8,07–8,22 (b, 1H).

Beispiel 17

1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0154] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 10 beschrieben ist, wobei jedoch die Verbindung aus Beispiel 9 anstelle der Verbindung aus Beispiel

8 verwendet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CHCl₃-MeOH 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (63%). Schmelzpunkt 58–61°C.

¹H-NMR (δ): 1,30–2,30 (br, 1H), 1,41–1,60 (m, 1H), 2,10–2,27 (m, 1H), 2,30–2,99 (m, 10H), 3,11–3,31 (m, 4H), 3,72–3,93 (m, 2H), 5,05–5,28 (m, 1H), 6,50–6,67 (m, 2H), 7,01–7,28 (m, 7H), 8,01–8,25 (br, 1H).

Beispiel 18

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 6-Fluor-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 18A)

[0155] Verbindung 18A wird erhalten auf dem gleichen Weg, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 5A anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (63%).

¹H-NMR (δ): 2,65–2,91 (m, 4H), 3,12–3,41 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 6,49–6,62 (m, 2H), 7,00–7,21 (m, 3H), 7,38–7,52 (m, 2H), 7,65–7,80 (m, 1H), 7,93–8,12 (m, 2H), 8,15–8,30 (br, 1H).

b) 1-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 18B)

[0156] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 18A anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (59%).

¹H-NMR (δ): 1,45–1,68 (m, 1H), 1,80–1,93 (m, 1H), 2,43 (d, 2H), 2,51–2,69 (m, 2H), 2,81–3,01 (m, 4H), 3,12–3,33 (m, 4H), 3,34–3,51 (m, 1H), 4,20–5,00 (br, 1H), 6,40–6,73 (m, 5H), 7,00–7,19 (m, 3H), 8,07–8,27 (br, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0157] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 1B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (49%). Schmelzpunkt 82–84°C.

¹H-NMR (δ): 0,75–1,93 (m, 11H), 1,95–2,20 (m, 1H), 2,28–2,83 (m, 9H), 3,07–3,30 (m, 4H), 5,02–5,23 (m, 1H), 6,42–6,70 (m, 2H), 6,81–7,28 (m, 6H), 8,04–8,22 (br, 1H).

Beispiel 19

1-(1-Dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0158] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, wobei N,N-Dimethylaminocarbonylchlorid verwendet wird anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und Toluol anstelle von Dichlormethan und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 8:2:0,01 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (39%). Schmelzpunkt 190–227°C.

¹H-NMR (δ): 1,88–2,10 (m, 1H), 2,11–2,27 (m, 1H), 2,28–2,50 (m, 1H), 2,60–2,95 (m, 13H), 3,10–3,48 (m, 4H), 4,32–4,50 (s, 1H), 6,50–6,65 (m, 2H), 6,75–6,98 (m, 2H), 7,00–7,22 (m, 5H), 8,20 (bs, 1H).

Beispiel 20

1-(1-Ethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazin

[0159] Eine Lösung aus Verbindung 1B (0,35 g) und Ethylisocyanat (0,16 ml) in DMF (2 ml) wird bei 100°C zwei Stunden gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung in H₂O gegossen und mit EtOAc extrahiert (2 × 30 ml). Die kombinierten Extrakte werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 8:2:0,01 gereinigt, um 0,22 g der Titelverbindung zu ergeben (49,8%). Schmelzpunkt 109–112°C.

¹H-NMR (δ): 1,18 (t, 3H), 1,58–1,78 (m, 1H), 2,11–2,34 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,58–2,98 (m, 7H), 3,10–3,42

(m, 4H), 4,45–4,65 (s, 1H), 6,47–6,65 (m, 2H), 6,95–7,25 (m, 7H), 7,39 (d, 1H), 8,25 (bs, 1H).

Beispiel 21

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

a) 1-(1-Isochinolinyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 21A)

[0160] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 1-(1-Isochinolinyl)-piperazin (WO 00/40 554) anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (75,6%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,61–1,89 (m, 1H), 2,22–2,30 (m, 1H), 2,78–2,96 (m, 2H), 3,35–3,54 (m, 4H), 3,71–4,10 (m, 4H), 4,29 (dd, 1H), 4,41–4,68 (br, 1H), 6,59–6,76 (m, 2H), 6,95–7,13 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,50–7,71 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,04–8,23 (m, 2H).

b) 1-(1-Isochinolinyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 21B)

[0161] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 21A anstelle von Verbindung 1D. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 5,5:4,5 gereinigt, um 0,12 g (73,6%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,41–1,80 (m, 1H), 1,81–1,99 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 2,58–2,76 (m, 2H), 2,78–3,01 (m, 4H), 3,39–3,58 (m, 4H), 4,59–4,90 (br, 1H), 6,48–6,67 (m, 2H), 6,87–7,08 (m, 2H), 7,16–7,31 (m, 1H), 7,47–7,66 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,04–8,22 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

[0162] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 21B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (88%) zu ergeben. Schmelzpunkt (63,9) 70,4–72°C.

¹H-NMR (δ): 0,86–2,01 (m, 11H), 2,10–2,31 (m, 1H), 2,33–2,87 (m, 9H), 3,12–3,56 (m, 4H), 4,94–5,29 (m, 1H), 7,08–7,27 (m, 5H), 7,41–7,67 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 8,00–8,19 (m, 2H).

Beispiel 22

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidin

a) 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperidinylmethyl]-chinolin (Verbindung 22A)

[0163] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1C beschrieben, wobei 1-(4-Indolyl)-piperazin durch 1-(2-Methoxyphenyl)-piperidin ersetzt wird. Die Reinigung wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 ausgeführt, um die Titelverbindung (53%) zu ergeben. Öl.

¹H-NMR (δ): 1,70–1,90 (m, 4H), 2,18–2,35 (m, 2H), 2,85–3,10 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,78–7,00 (m, 2H), 7,08–7,30 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,60–7,85 (m, 3H), 8,10 (t, 1H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidin (Verbindung 22B)

[0164] Verbindung 22B wird auf dem gleichen Weg erhalten wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben, jedoch ausgehend von Verbindung 22A anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-2,5 N NH₃ in MeOH 100:1 bis 100:2 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (50,3%). Öl.

¹H-NMR (δ): 1,40–2,20 (m, 6H), 2,20–3,20 (m, 9H), 3,30–3,60 (m, 1H), 3,90–4,50 (br, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,80–7,05 (m, 4H), 7,05–7,30 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidin

[0165] Die Titelverbindung wird hergestellt durch das alternative Acylierungsverfahren (Schritt f), das für die Verbindung aus Beispiel 1 beschrieben ist, ausgehend von Verbindung 22B anstelle von Verbindung 1B. Das

Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 95:5 und dann mit CH_2Cl_2 -2,5 N NH_3 in MeOH 100:2 bis 100:3 gereinigt, was die Titelverbindung hervorbringt (72%). Öl
 $^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,40–2,20 (m, 16H), 2,20–3,30 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,85–5,25 (br, 2H), 6,75–7,00 (m, 2H), 7,00–7,35 (m, 6H).

Beispiel 23

1-(7-Benzofuranyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

a) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 23A)

[0166] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 1-(7-Benzofuranyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 55:45 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (69%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,60–1,86 (m, 1H), 2,10–2,30 (m, 1H), 2,74–3,01 (m, 2H), 3,26–3,45 (m, 4H), 3,62–4,08 (m, 4H), 4,27 (d, 1H), 4,39–4,46 (br, 1H), 6,62–6,81 (m, 2H), 6,86–7,05 (m, 2H), 7,11–7,32 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

b) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 23B)

[0167] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 23A anstelle von Verbindung 1D. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 8:2 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (62%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,49–1,71 (m, 1H), 1,79–1,98 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 2,57–2,76 (m, 2H), 2,77–2,98 (m, 4H), 4,40–4,99 (br, 1H), 6,48–6,66 (m, 2H), 6,72–6,85 (m, 2H), 6,91–7,08 (m, 2H), 7,09–7,29 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

c) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0168] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 23B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (61,5%) zu ergeben. Schmelzpunkt 99,9 bis 104°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,83–1,99 (m, 11H), 2,02–2,21 (m, 1H), 2,29–2,85 (m, 9H), 3,19–3,89 (m, 4H), 5,03–5,23 (m, 1H), 6,64–6,85 (m, 2H), 7,06–7,27 (m, 6H), 6,72–6,85 (m, 2H), 7,59 (d, 1H).

Beispiel 24A

1-(2-Ethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0169] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, ausgehend von Verbindung 1B, aber unter Verwendung von 2-Ethylbutanoylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Reinigung (Flash-Chromatographie): Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 88%. Schmelzpunkt 145–148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,61 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,20–1,70 (m, 4H), 1,71–1,98 (m, 1H), 2,03–2,25 (m, 1H), 2,30–2,90 (m, 9H), 3,10–3,32 (m, 4H), 5,18–5,35 (m, 1H), 6,48–6,63 (m, 2H), 7,00–7,32 (m, 7H), 8,12 (s, 1H).

[0170] Die folgenden Verbindungen werden hergestellt, indem dem oben genannten Acylierungsverfahren gefolgt wird, ausgehend von Verbindung 1B, jedoch unter Verwendung des entsprechenden Acyl- oder Aroylchlorids anstelle von 2-Ethylbutanoylchlorid. Flash-Chromatographie-Reinigung mit den gegebenen Elutionsmischungen bringt die Titelverbindungen hervor.

Beispiel 24A1

1-(1-Cyclohex-3-enylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0171] Aus 1-Cyclohex-3-enylcarbonylchlorid. Reinigung: Petrolether-EtOAc-2,5N NH_3 in MeOH 6:4:0,15. Ausbeute: 40%. Schmelzpunkt: 156–160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,32–2,83 (m, 14H), 2,85–3,10 (m, 1H), 5,00–5,25 (m, 1H), 5,48–5,65 (m, 1H), 5,66–5,81 (m, 1H), 6,48–6,61 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Beispiel 24A2

1-(1-Cycloheptancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0172] Aus 1-Cycloheptancarbonylchlorid. Reinigung: Petrolether-EtOAc-2,51N NH₃ in MeOH 7:3:0,1. Ausbeute: 30%. Schmelzpunkt: 167–173°C.

¹H-NMR (δ): 1,02–2,04 (m, 13H), 2,03–2,22 (m, 1H), 2,30–2,80 (m, 8H), 2,81–2,98 (m, 1H), 3,11–3,22 (m, 1H), 4,95–5,22 (m, 1H), 6,48–6,61 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Beispiel 24A3

1-(1-Cyclopentancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0173] Aus 1-Cyclopentancarbonylchlorid. Reinigung: Petrolether-EtOAc-2,5N NH₃ in MeOH 6:4:0,2. Ausbeute: 82%. Schmelzpunkt: 150–153°C.

¹H-NMR (δ): 1,30–2,25 (m, 10H), 2,32–2,82 (m, 8H), 2,96–3,32 (m, 5H), 3,11–3,22 (m, 1H), 4,98–5,22 (m, 1H), 6,45–6,61 (m, 2H), 7,00–7,27 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Beispiel 24A4

1-(1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0174] Aus Benzoylchlorid. Reinigung: Petrolether-EtOAc-2,5 N methanolischer Ammoniak 6:4:0,2. Ausbeute: 91%. Öl.

¹H-NMR (δ): 1,78–1,98 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,34–2,55 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,69–2,88 (m, 4H), 3,12–3,38 (m, 4H), 4,98–5,14 (m, 1H), 6,50–6,73 (m, 3H), 6,80–6,97 (m, 1H), 7,00–7,37 (m, 10H); 8,14 (s, 1H).

Beispiel 24A5

1-(4-Indolyl)-4-(1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0175] Aus Pentanoylchlorid. Reinigung: Petrolether-Ethylacetat-2 N NH₃ in MeOH 6:4:0,1. Ausbeute: 80%.

¹H-NMR (δ): 1,85 (s, 3H), 1,12–1,40 (m, 2H), 1,42–1,72 (m, 3H), 2,16 (dd, 1H), 2,27–2,82 (m, 10H), 3,10–3,22 (m, 4H), 4,98–5,20 (m, 1H), 6,48–6,60 (m, 2H), 6,80–6,97 (m, 1H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Beispiel 25

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-Methyl-6-trifluormethylchinolin (Verbindung 25A)

[0176] Eine Mischung aus 4-Trifluormethylanilin (3 g), Chloranil (4,6 g), 37% HCl (4,77 ml) und n-BuOH (4,77 ml) wird zum Rückfluss erhitzt. Dann werden Crotonaldehyd (1,89 ml) in n-BuOH (1,88 ml) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung bei Rückfluss 40 Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit H₂O verdünnt und mit Et₂O extrahiert (2 × 30 ml). Die wässrige Phase wird mit 37% NaOH (pH > 9) alkalisiert, mit einem Eisbad gekühlt, mit Et₂O extrahiert (3 × 60 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um 3,8 g (72%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,73 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,02–8,21 (m, 3H).

b) 2-Brommethyl-6-trifluormethylchinolin (Verbindung 25B)

[0177] Verbindung 25B wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 5A (Verfahren a) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 2-Methyl-6-trifluormethylchinolin (Verbindung 25A) anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 8:2 gereinigt, um als ein erstes Elutionsprodukt die Titelverbindung (44%) zu ergeben, gefolgt von teilweiser Rückgewinnung von unreagiertem Ausgangsmaterial.

¹H-NMR (δ): 4,71 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,12–8,21 (m, 3H).

c) 6-Trifluormethyl-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 25C)

[0178] Verbindung 25C wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 25B anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 55:45 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (44%).

¹H-NMR (δ): 2,78–2,92 (m, 4H), 3,18–3,37 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 6,49–6,68 (m, 2H), 7,03–7,22 (m, 3H), 7,26–7,97 (m, 2H), 8,08–8,27 (m, 4H).

d) 1-(6-Trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 25D)

[0179] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 25C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (46%).

¹H-NMR (δ): 1,43–1,66 (m, 1H), 1,84–2,01 (m, 1H), 2,43–2,71 (m, 4H), 2,80–3,01 (m, 4H), 3,20–3,41 (m, 4H), 3,45–3,54 (m, 1H), 5,10 (bs, 3H), 6,48–6,68 (m, 3H), 7,06–7,24 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0180] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 26D anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (59%).

¹H-NMR (δ): 1,00–1,99 (m, 11H), 2,11–2,28 (m, 1H), 2,30–2,51 (m, 2H), 2,61–2,83 (m, 7H), 3,11–3,30 (m, 4H), 4,96–5,17 (m, 1H), 6,45–6,63 (m, 2H), 7,00–7,19 (m, 3H), 7,21–7,38 (m, 1H), 7,41–7,59 (m, 2H), 8,17 (bs, 1H).

Beispiel 26

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-Methyl-6-trifluormethoxychinolin (Verbindung 26A)

[0181] Die Titelverbindung wird hergestellt entsprechend dem Verfahren für Verbindung 25A, aber unter Verwendung von 4-Trifluormethoxyanilin anstelle von Trifluormethylanilin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 gereinigt, um die Verbindung 26A zu ergeben (42%).

b) 2-Brommethyl-6-trifluormethoxychinolin (Verbindung 26B)

[0182] Verbindung 26B wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 5A (Verfahren a) beschrieben, aber unter Verwendung der Verbindung 2-Methyl-6-trifluormethoxychinolin (Verbindung 26A) anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether- CH_2Cl_2 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (44%), begleitet von einer geringen Menge 2,2-Dibrommethyl-6-trifluormethoxychinolin, hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 4,70 (s, 2H), 7,50–7,70 (m, 3H), 8,05–8,25 (m, 2H).

c) 6-Trifluormethoxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 26C)

[0183] Verbindung 26C wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, aber unter Verwendung von Verbindung 26B anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 bis 5:5 gereinigt, um die Titelverbindung (44%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,70–2,93 (m, 4H), 3,20–3,45 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,50–6,65 (m, 2H), 7,00–7,20 (m, 3H), 7,45–7,70 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,05–8,30 (m, 3H).

d) 1-(6-Trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 26D)

[0184] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 26C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (29%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,70 (m, 1H), 1,80–2,00 (m, 1H), 2,40–2,52 (m, 2H), 2,52–2,72 (m, 2H), 2,72–3,00 (m, 4H),

3,15–3,38 (m, 4H), 3,38–3,55 (m, 1H), 4,78 (b, 1H). 6,40–6,65 (m, 3H), 6,75–6,80 (m, 2H), 7,05–7,25 (m, 3H), 8,15 (b, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0185] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren, wie es für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, gefolgt wird, aber ausgehend von Verbindung 26D anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (50%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,70–2,02 (m, 11H), 2,02–2,25 (m, 1H), 2,25–2,50 (m, 2H), 2,50–2,85 (m, 7H), 3,05–3,35 (m, 4H), 6,45–6,65 (m, 2H), 7,00–7,25 (m, 6H), 7,00–1,25 (m, 6H), 8,15 (bs, 1H).

Beispiel 27

1-[1-(3-Benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 1-(1-Acryloyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 27A)

[0186] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Acryloylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und Ausführung der Reaktion bei -10°C . Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 5:5:0,2 gereinigt, um die Titelverbindung (62%) als gelben Feststoff zu ergeben. Schmelzpunkt: 147 – 8°C .

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,60–1,82 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,32–2,89 (m, 9H), 3,08–3,33 (m, 4H), 5,01–5,22 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,40–6,63 (m, 4H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

b) 1-[1-(3-Benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0187] Eine Mischung aus Verbindung 27A (0,52 g) und Benzylamin (0,71 ml) wird bei 110°C eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen auf 20 – 25°C wird die Reaktionsmischung mit H_2O verdünnt. Die gebildete Paste wird abgeschieden, mit EtOAc (20 ml) extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum bis zur Trockne abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung (91%) als gelben Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,38–1,65 (m, 1H), 2,08–2,25 (m, 2H), 2,31–2,81 (m, 10H), 2,82–2,98 (m, 24H), 3,10–3,32 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,95–5,27 (br, 1H), 6,48–6,62 (m, 2H), 7,00–7,40 (m, 12H).

Beispiel 28

1-(3-Aminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0188] Eine Mischung aus der Verbindung aus Beispiel 27 (0,51 g), Ammoniumformiat (0,32 g), 10% Palladium auf Kohlenstoff (0,25 g) und MeOH (18 ml) wird 1,5 Stunden am Rückfluss gerührt. Danach wird filtriert und im Vakuum zur Trockne abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CHCl_3 -2,5 N methanolischer Ammoniak 9:1 gereinigt, um 0,34 g der Titelverbindung (80%) als gelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,38–1,78 (m, 3H), 2,06–2,23 (m, 1H), 2,25–2,88 (m, 12H), 2,89–3,08 (m, 2H), 3,10–3,32 (m, 2H), 5,00–5,30 (br, 1H), 6,47–6,63 (m, 2H), 7,00–7,33 (m, 7H).

Beispiel 29

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0189] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren, wie es für Verbindung 27 (Schritt b) angegeben ist, gefolgt wird, jedoch unter Verwendung von 40% wässrigem Methylamin anstelle von Benzylamin und Röhren bei Raumtemperatur in DMF. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CHCl_3 -2,5 N methanolischer Ammoniak 92:8 gereinigt, um die Titelverbindung (63%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,40–1,65 (m, 1H), 1,70 (s, 1H), 2,10–2,25 (m, 2H), 2,30–2,95 (m, 15H), 3,10–3,31 (m, 4H), 4,98–5,25 (br, 1H), 6,48–6,62 (m, 2H), 7,00–7,28 (m, 7H).

Beispiel 30

1-[1-(3-Dimethylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0190] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren, wie es für Verbindung 27 (Schritt b) beschrieben ist, gefolgt wird, jedoch unter Verwendung einer Lösung von wasserfreiem Dimethylamin in Toluol und zwei Stunden Röhren in Toluol bei 100°C in einem verschlossenen Reaktionsgefäß. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit EtOAc-2,5 N methanolischer Ammoniak 9:1 gereinigt, um die Titelverbindung (56%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,38–1,65 (m, 1H), 2,05–2,30 (m, 6H), 2,31–2,87 (m, 12H), 3,20–3,35 (m, 4H), 4,98–5,30 (br, 1H), 6,48–6,62 (m, 2H), 7,00–7,32 (m, 7H), 8,20 (s, 1H).

Beispiel 31

1-(4-Indolyl)-4-(1-anilinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0191] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für die Verbindung aus Beispiel 20 beschrieben, jedoch unter Verwendung von Phenylisocyanat anstelle von Ethylisocyanat und 11 Stunden Röhren in Toluol unter Rückfluss. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit EtOAc-Petrolether-2,5 N methanolischer Ammoniak 1:1:0,01 gereinigt, um die Titelverbindung (69,1%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,60–1,815 (m, 1H), 2,20–2,40 (m, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,62–3,08 (m, 7H), 3,10–3,50 (m, 4H), 4,48–4,72 (m, 1H), 6,48–6,70 (m, 2H), 6,95–7,40 (m, 9H), 7,42–7,58 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

Beispiel 32

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 1-Benzoyl-2-cyano-6-methyl-1,2-dihydrochinolin (Verbindung 32A)

[0192] Zu einer Lösung aus 6-Methylchinolin (2,83 ml) in CH₂Cl₂ (25,5 ml) wird eine Lösung aus Kaliumcyanid (4,1 g) in Wasser (10,25 ml) zugegeben, gefolgt von tropfenweise Zugabe von Benzoylchlorid (4,86 ml). Die Reaktion wird bei Raumtemperatur vier Stunden gerührt, dann die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, 1 N HCl, H₂O, 1 N NaOH gewaschen, getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Das Rohprodukt wird aus EtOH umkristallisiert, was 1,84 g der Titelverbindung (32%) hervorbringt. Eine zweite Menge (0,86 g, 15%) wird durch flashchromatographische Reinigung der Mutterlaugen durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 18:2 erhalten.

¹H-NMR (δ): 2,30 (s, 3H), 6,05–6,14 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,70–6,89 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,27–7,46 (m, 5H).

b) 6-Methylchinolin-2-carbonsäure (Verbindung 32B)

[0193] Eine Suspension von 2,7 g Verbindung 32A in 48% HBr (3 ml), AcOH (3 ml) und H₂O (17 ml) wird am Rückfluss 40–45 Minuten gerührt. Der nach Kühlen auf Raumtemperatur ausgefallene Feststoff wird mit 32% wässr. NH₃ mit einem pH = 8–9 bei 50°C aufgenommen. Danach wird AcOH zugegeben, um den pH auf etwa 4 zu verringern. Nach Filtration wird die Titelverbindung erhalten (1,69 g, 90%).

¹H-NMR (δ): 2,53 (s; 3H) 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01–8,13 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 12,75–13,50 (br, 1H).

c) 6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (Verbindung 32C)

[0194] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 32B anstelle von Verbindung 1D. Das Rohprodukt wird mit 37% HCl behandelt und mit MeCN (5 ml) aufgenommen, um nach Kühlen auf 0°C und Filtration Verbindung 32C (35%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,94–2,15 (m, 1H), 2,16–2,32 (m, 4H), 2,57–2,91 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 6,81–7,01 (m, 3H), 7,25–7,69 (br, 2H), 9,31–10,5 (br, 1H).

d) 1-(4-Indolyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 32D)

[0195] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, gefolgt wird, wobei jedoch Verbindung 32C anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ver-

wendet wird. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (37%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,61–1,86 (m, 1H), 2,08–2,30 (m, 4H), 2,68–2,96 (m, 2H), 3,18–3,36 (m, 4H), 3,67–4,10 (m, 4H), 4,23 (dd, 1H), 4,45–4,51 (br, 1H), 6,51–6,69 (m, 3H), 6,78–6,93 (m, 2H), 7,05–7,22 (m, 3H), 8,15–8,38 (hr, 1H).

e) 1-(4-Indolyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 32E)

[0196] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren, wie es für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, gefolgt wird. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (35%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,48–1,71 (m, 1H), 1,82–1,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,55–2,74 (m, 2H), 2,76–2,99 (m, 4H), 3,19–3,37 (m, 4H), 3,38–3,56 (m, 1H), 4,33–4,69 (br, 1H), 6,43–6,69 (m, 3H), 6,74–6,89 (m, 2H), 7,01–7,21 (m, 3H), 8,07–8,26 (br, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0197] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, wie es für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wird, jedoch ausgehend von Verbindung 32E anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (88%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,86–2,01 (m; 11H), 2,04–2,21 (m; 1H), 2,29–2,86 (m; 12H), 3,11–3,31 (m, 4H), 4,99–5,22 (m, 1H), 6,48–6,62 (m, 2H), 6,96–7,16 (m, 6H), 8,05–8,24 (bs, 1H).

Beispiel 33

1-(4-Indolyl)-4-(1-pyrrolidincarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0198] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, wie es für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, aber unter Verwendung von 4-Pyrrolidincarbonylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und Chloroform anstelle von Dichlormethan, sowie 8 Stunden erhitzen zum Rückfluss. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 8:2:0,01 gereinigt, um die Titelverbindung (10%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,51–2,21 (m, 4H), 2,22–2,41 (m, 1H), 2,58–2,95 (m, 9H), 3,51–3,69 (m, 2H), 4,34–4,59 (m, 1H), 6,49–6,63 (m, 2H), 6,79–7,28 (m, 7H), 8,14 (bs, 1H).

Beispiel 34

1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 6-Brom-2-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 34A)

[0199] Eine Lösung aus 0,36 g N-Bromsuccinimid in 3 ml wasserfreiem DMF wird in eine Lösung aus 0,37 g 2-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin getropft und bei 0–5°C gerührt. Nach 2,5 Stunden bei 0–5°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Mischung mit H₂O verdünnt (50 ml) und mit Et₂O (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen (3 × 10 ml) und getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 9:1) gereinigt, um 0,29 g (55,5%) der Verbindung 34A als elfenbeinfarbenen Feststoff hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,85–2,38 (2m, 2H), 2,60–2,90 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,90–4,10 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,00–7,15 (m, 2H).

b) 6-Brom-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 34B)

[0200] Eine Mischung aus 0,27 g Verbindung 34A, 5 ml wasserfreiem THF und 0,6 ml 2 M LiBH₄ in THF werden bei Raumtemperatur 6,5 Stunden gerührt, mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit Et₂O (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne verdampft, um 0,21 g (85,1%) der Titelverbindung als Öl hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,45–2,00 (2m, 3H), 2,60–2,95 (m, 2H), 3,20–3,85 (2m, 3H), 4,00–4,55 (br, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,95–7,10 (m, 2H).

c) 6-Brom-2-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 34C)

[0201] In eine gerührte Mischung aus 0,31 g Verbindung 34B, 0,20 g Imidazol, 0,40 g Ph₃P und 3 ml Toluol-MeCN (5:1) werden bei 0–5°C innerhalb von 15 Minuten 0,36 g J₂ zugegeben. Die Mischung wird 15 Minuten bei 0–5°C gerührt, dann bei Raumtemperatur eine Stunde lang, mit wässrigem Na₂S₂O₃ behandelt und mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne abgedampft, um 0,76 g einer Mischung aus Verbindung 34C und Ph₃PO hervorzubringen, die ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

¹H-NMR (δ): 1,63–2,15 (2m, 1H), 2,58–2,90 (m, 2H), 3,10–3,35 (2m, 2H), 3,35–3,55 (m, 1H), 4,05–4,40 (b, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,95–7,20 (m, 2H), 7,40–7,80 (m, 8H).

d) 6-Brom-2-[4-(4-indolyl)-1 piperazinyl]-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 34D)

[0202] Eine gerührte Mischung aus 0,76 g Verbindung 34C, 0,6 ml wasserfreiem DMF, 0,45 ml DIPEA und 0,29 g (1,39 mmol) 1-(4-Indolyl)-piperazin wird vier Stunden lang auf 115°C erwärmt, mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen (2 × 10 ml), getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄) und im Vakuum bis zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 7:3) gereinigt, um 0,27 g (50,7%) der Titelverbindung als dichtes Öl hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,70 (m, 1H), 1,80–2,00 (m, 1H), 2,35–3,00 (m, 8H), 3,10–3,70 (m, 5H), 4,55–4,90 (b, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,95–7,25 (m, 5H), 8,05–8,35 (b, 1H).

e) 1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0203] Die Titelverbindung wird aus Verbindung 34D hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, wie es für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, unter Verwendung von Chloroform anstelle von Dichlormethan und 8 Stunden Erhitzen am Rückfluss. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 70:30) gereinigt, um die Titelverbindung (65%) als einen elfenbeinfarbenen, glasartigen Feststoff hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 0,85–2,00 (m, 12H), 2,00–2,20 (m, 1H), 2,20–2,85 (m, 8H), 3,00–3,45 (m, 4H), 4,80–5,20 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,85–7,20 (m, 4H), 7,30–7,05 (m, 2H), 8,15 (br, 1H).

Beispiel 35A

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-Cyclohexancarbonyl-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 35A-A)

[0204] In eine Lösung aus Methyl-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carboxylat (19 g) in wasserfreiem THF (210 ml) wird unter Rühren bei 0°C Lithiumborhydrid (31,5 ml in einer 2 M Lösung in THF) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei 0°C bis Raumtemperatur 6 Stunden gerührt, danach vorsichtig durch Zugabe von 2 N HCl angesäuert und mit EtOAc (2 × 500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum bis zur Trockne abgezogen und durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um 11,8 g (69%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,00 (m, 11H), 2,30–2,85 (m, 4H), 3,32 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,95–4,20 (br, 1H), 4,70–4,92 (m, 1H), 7,05–7,35 (m, 4H).

b) 1-Cyclohexancarbonyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 35A-B)

[0205] 9,2 ml DMSO werden über einen Zeitraum von 15 Minuten zu einer Lösung aus frisch destilliertem Oxalychlorid (5,65 ml), welches bei –60°C in wasserfreiem CH₂Cl₂ (100 ml) gerührt wird, zugegeben. Eine Lösung aus Verbindung 35A-A (11,8 g) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird in diese Mischung eingetropft und nach 5 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur TEA (35 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird während drei Stunden auf 0°C erwärmen lassen, danach durch Zugabe von H₂O gequencht, mit 1 M NaOH alkalisch gemacht und mit CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum zur Trockne abgedampft und durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 7:3 gereinigt, um 11,2 g (95%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,82–2,08 (m, 11H), 2,28–2,82 (m, 4H), 2,83–3,03 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 7,08–7,32 (m, 4H), 9,50 (s, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0206] Zu einer Lösung aus Verbindung 35A-B (0,14 g) und 1-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazine (0,17 g) in CHCl_3 (5 ml) werden bei Raumtemperatur Natriumtriacetoxyborhydrid (0,21 g) und Essigsäure (0,14 ml) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt, über Nacht stehen lassen, in H_2O (30 ml) eingegossen, mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und mit EtOAc (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit EtOAc-Petrolether-2 N NH_3 in MeOH 1:1: 0,01 gereinigt, um 0,18 g (74%) der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,82–2,18 (m, 11H), 2,21–2,85 (m, 9H), 2,86–3,10 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,92–5,12 (m, 1H), 6,486–6,66 (m, 2H), 6,78–6,90 (m, 2H), 6,98–7,30 (m, 4H).

[0207] Die folgenden Verbindungen werden ähnlich hergestellt (Beispiel 35A – Schritt c) in einer parallelen Herstellungsart unter Verwendung von Dichlormethan anstelle von Chloroform und unter Verwendung des geeigneten Piperazins anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Nach dem Alkalisch machen, Verdünnen mit CH_2Cl_2 und Entfernen der wässrigen Phase wird die organische Phase im Vakuum zur Trockne abgedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt (Eluent angegeben):

Beispiel 35A1

1-(1-Cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-indolyl)-piperazin

Aus 1-(2-Methyl-4-indolyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: CH_2Cl_2 -MeOH: 95:5. Ausbeute: 89%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,79–2,01 (m, 11H), 2,05–2,22 (m, 1H), 2,30–2,88 (m, 12H), 3,00–3,32 (m, 4H), 4,95–5,25 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,90–7,32 (m, 6H), 7,78–8,00 (brs, 1H).

[0208] Das Ausgangs-Piperazin wird wie folgt erhalten.

a) 2-Methyl-7-aminoindol (Verbindung 35A1-A)

[0209] Zu einer Lösung aus 2-Methyl-7-nitroindol (N. Moskalev et al, Tetrahedron Letters 40, 5395–5398, (1999)), (1,4 g) und Raney-Nickel (40 mg) in MeOH (40 ml) wird Hydrazinhydrat (4,8 ml) zugegeben und die erhaltene Suspension vier Stunden lang gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (80 ml) gelöst und mit H_2O (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 -2 N NH_3 in MeOH 97:3) gereinigt, um 0,62 g (53%) der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2,48 (s, 3H), 3,21–4,32 (br, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,75–7,93 (br, 1H).

b) 1-(2-Methyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 35A1-B)

[0210] Eine Mischung aus Verbindung 35A1-A (0,62 g), Bis-(2-chlorethyl)aminhydrochlorid (0,76 g), Kaliumjodid (0,35 g) und DIPEA (0,8 ml) in 1,2-Dichlorbenol (5 ml) und n-Hexanol (0,5 ml) wird bei 190°C drei Stunden lang erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden EtOAc (30 ml) und 1 M NaOH (20 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 -2 N NH_3 in MeOH 97:3) gereinigt, um 0,43 g (47%) der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2,46 (s, 3H), 3,02 (m, 8H), 6,31 (s 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,92–7,08 (m, 2H), 7,83–8,01 (bs 1H).

Beispiel 35A2

1-(1-Cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperazin

Aus 1-Phenylpiperazin (kommerziell).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 70:30. Ausbeute: 43%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,82–2,18 (m, 11H), 2,02–2,18 (m, 1H), 2,20–2,82 (m, 9H), 3,00–3,22 (m, 4H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,75–6,98 (m, 3H), 6,99–7,32 (m, 6H).

Beispiel 35A3

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Ethoxyphenyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 70:30. Ausbeute: 74%.

¹H-NMR (δ): 0,78–2,18 (m, 12H), 1,45 (t, 3H), 2,28–2,85 (m, 9H), 2,90–3,22 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95–5,25 (m, 1H), 6,75–7,02 (m, 4H), 7,03–7,32 (m, 4H).

Beispiel 35A4

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-piperazin (J. Med. Chem. 29, 630, 1986)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 56%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,20 (m, 12H), 2,25–2,80 (m, 9H), 2,88–3,15 (m, 4H), 3,78, 3,80 (2s, 6H), 4,95–5,25 (m, 1H), 6,40–7,06 (m, 2H), 6,78 (d; 1H), 7,03–7,32 (m, 4H).

Beispiel 35A5

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin

Aus 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin (F. Kerrigan et al., Tetrahedron Letters, 39, 2219–2222, (1998)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 70:30. Ausbeute: 86%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,20 (m, 12H), 2,20–2,80 (m, 9H), 2,90–3,30 (m, 6H), 4,58 (t, 2H), 4,90–5,25 (m, 1H), 6,40–6,90 (m, 3H), 6,95–7,20 (m, 4H).

Beispiel 35A6

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (US 4585773)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 32%.

¹H-NMR (δ): 0,75–1,99 (m, 11H), 2,01–2,18 (m, 1H), 2,28–2,80 (m, 9H), 2,89–3,11 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,92–5,21 (m, 1H), 6,55–6,78 (m, 3H) 7,05–7,25 (m, 4H).

Beispiel 35A7

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Methylphenyl)-piperazin (kommerziell).

Flash-Chromatographie: -EtOAc 8:2. Ausbeute: 25%.

¹H-NMR (δ): 0,80–1,99 (m, 11H), 2,00–2,21 (m, 1H), 2,22–2,95 (m, 18H), 4,96–5,22 (m, 1H), 6,95–7,06 (m, 2H), 7,08–7,20 (m, 6H).

Beispiel 35A8

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Trifluormethylphenyl)-piperazin (kommerziell)

¹H-NMR (δ): 0,8–2,2 (m, 13H), 2,23–2,95 (m, 12H), 4,95–5,2 (m, 1H), 7,00–7,65 (m, 8H).

Beispiel 35A9

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dichlorphenyl)-piperazin

Aus 1-(2,4-Dichlorphenyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: -EtOAc 7:3. Ausbeute: 77%.

¹H-NMR (δ): 0,8–2,2 (m, 13H), 2,25–3,1 (m, 12H), 5,0–5,25 (m, 1H), 7,00–7,65 (m, 7H).

Beispiel 35A10

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Hydroxyphenyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 82%.

¹H-NMR (δ): 0,72–2,12 (m, 13H), 2,23–2,85 (m, 13H), 4,96–5,23 (m, 1H), 6,75–6,95 (m, 2H), 7,01–7,30 (m, 6H).

Beispiel 35A11

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-isopropoxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Isopropoxyphenyl)-piperazin (Martin, G. E. et al., J. Med. Chem. 32, 1052–1056, (1989)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 77%.

¹H-NMR (δ): 0,76–2,11 (m, 18H), 2,21–2,84 (m, 9H), 2,89–3,14 (m, 4H), 4,49–4,69 (m, 1H), 4,94–5,21 (m, 1H), 6,80–6,92 (m, 4H), 7,03–7,29 (m, 4H).

Beispiel 35A12

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluor-5-methylphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Fluor-5-methylphenyl)-piperazin (WO 01/05765)

Eluent: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 46%.

¹H-NMR (δ): 0,78–2,18 (m, 12H), 2,20–2,85 (m, 12H), 2,95–3,15 (m, 4H), 4,97–5,23 (m, 1H), 6,62–6,80 (m, 1H), 6,63–6,92 (m, 2H), 7,02–7,25 (m, 4H).

Beispiel 35A13

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazin

Aus 1-(2,3-Dimethyl-4-indolyl)-piperazin

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 56%.

¹H-NMR (δ): 0,78–2,20 (m, 11H), 2,21–2,82 (m, 16H), 2,84–3,22 (m, 4H), 5,01–5,26 (m, 1H), 6,58–6,71 (m, 1H), 6,92–7,02 (m, 2H), 7,04–7,32 (m, 4H), 7,65–7,81 (br, 1H).

[0211] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt erhalten:

a) 2,3-Dimethyl-7-aminoindol (Verbindung 35A13-A)

[0212] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 35A1-A beschrieben, ausgehend von 2,3-Dimethyl-7-nitroindol (N. Moskalev et al., Tetrahedron Letters, 40, 5395–5398, (1999)) anstelle von 2-Methyl-7-nitroindol. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (70%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,31 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,85–4,21 (br, 2H), 6,27 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H); 6,94 (dd, 1H), 7,48–7,73 (br, 1H)

b) 1-(2,3-Dimethyl-4-indolyl)-piperazin Verbindung 35A13-B)

[0213] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 35A1-B beschrieben, ausgehend von Verbindung 35A13-A anstelle von Verbindung 35A1-A. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-}2\text{N NH}_3$ in MeOH 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung (43%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95–3,21 (m, 8H), 6,31 (s, 1H), 6,62–6,75 (m, 1H), 6,91–7,09 (m, 2H), 7,63–7,86 (br, 1H).

Beispiel 35A14

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-chlor-5-fluorphenyl)-piperazin

1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-piperazin (WO 01/05765)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 25%.

¹H-NMR (δ): 0,8–2,2 (m, 13H), 2,22–2,75 (m, 8H), 2,8–3,2 (m, 4H), 4,94–5,21 (m, 1H), 6,60–6,80 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 5H).

Beispiel 35A15

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-fluor-2-methylphenyl)-piperazin

Aus 1-(5-Fluor-2-methylphenyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 18%.

¹H-NMR (δ): 0,8–2,15 (m, 13H), 2,15–2,25 (s, 3H), 2,30–2,85 (m, 12H), 4,94–5,21 (m, 1H), 6,58–6,78 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 5H).

[0214] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt hergestellt:

a) 1-(5-Fluor-2-methylphenyl)-piperazin (Verbindung 35A15-A)

[0215] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 35A1-B beschrieben, ausgehend von 1-(5-Fluor-2-methyl)-anilin anstelle von Verbindung 35A1-A. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 -2N NH₃ in MeOH 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung (43%) zu ergeben.

Beispiel 35A16

1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-piperazin (F. Kerrigan et al., Tetrahedron Letters, 39, 2219–2222, (1998)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 4:6. Ausbeute: 22%.

¹H-NMR (δ): 0,8–2,2 (m, 13H), 2,25–2,80 (m, 8H), 2,65–3,25 (m, 4H), 4,16–4,38 (m, 4H), 4,95–5,20 (m, 1H), 6,48–6,80 (m, 3H), 7,00–7,30 (m, 4H).

Beispiel 35A17

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethoxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-piperazin (EP 0711757)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 35%.

¹H-NMR (δ): 0,65–2,80 (m, 21H), 2,90–3,15 (m, 4H), 5,10 (bs, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05–7,30 (m, 6H).

Beispiel 35A18

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methylphenyl)-piperazin

Aus 1-(4-Fluor-2-methylphenyl)-piperazin (WO 01/29015)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 87%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,20 (m, 13H), 2,20 (s, 3H), 2,20–2,90 (m, 12H), 5,10 (bs, 1H), 6,75–7,00 (m, 3H), 7,00–7,30 (m, 4H).

Beispiel 35A19

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2,5-dichlorphenyl)-piperazin

Aus 1-(2,5-Dichlorphenyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 55%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,85 (m, 22H), 2,85–3,15 (m, 4H), 5,10 (bs, 1H), 6,85–7,00 (m, 2H), 7,00–7,35 (m, 4H).

Beispiel 35A20

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[4-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxyphenyl)]-piperazin

Aus 1-[4-Fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxyphenyl)]-piperazin (EP 0748800)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 4:6. Ausbeute: 28%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,20 (m, 13H), 2,20–2,85 (m, 8H), 2,85–3,15 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 5,10 (bs, 1H), 6,55–6,80 (m, 2H), 6,80–6,95 (m, 1H), 6,95–7,35 (m, 4H).

Beispiel 35A21

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin

Aus 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 4:6. Ausbeute: 13%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,30 (m, 21H), 3,60–3,90 (m, 4H), 5,10 (bs, 1H), 6,45 (dd, 1H), 7,00–7,30 (m, 4H), 8,30 (dd, 2H).

Beispiel 35A22

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(8-chinolinyl)-piperazin

Aus 1-(8-Chinolinyl)-piperazin (WO 00/40554)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 70%.

¹H-NMR (δ): 0,79–2,25 (m, 13H), 2,26–3,50 (m, 8H), 3,22–3,49 (m, 4H), 5,00–5,31 (m, 1H), 7,05–7,48 (m, 7H), 8,09 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H).

Beispiel A35A23

1-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-piperazin (WO 01/05765).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 80%.

¹H-NMR (δ): 0,79–2,01 (m, 12H), 2,02–2,21 (m, 1H), 2,20–2,81 (m, 8H), 3,08–3,29 (m, 4H), 5,00–5,23 (m, 1H), 6,80–7,00 (m, 2H), 7,05–7,30 (m, 4H), 7,48 (d, 1H).

Beispiel 35A24

1-(5-Cyano-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 4-(5-Cyano-2-methoxyphenyl)-piperazin (WO 01/29022).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 63%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,01 (m, 12H), 2,02–2,18 (m, 1H), 2,22–2,81 (m, 8H), 2,92–3,12 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,95–5,19 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,04–7,32 (m, 6H).

Beispiel 35A25

1-(1-Acetyl-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(1-Acetyl-4-indolyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 63,2%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,25 (m, 12H), 2,25–2,90 (m, 9H), 3,00–3,40 (m, 4H), 4,90–5,30 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,95–7,30 (m, 7H).

[0216] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt hergestellt:

a) 1-(1-t-Butoxycarbonyl)-4-(1-acetyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 35A25-A)

[0217] Eine Suspension aus 0,6 g 1-(1-t-Butoxycarbonyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (WO 99/67237) und 0,24 g

60%iger öligen Dispersion NaH in 6 ml wasserfreiem DMF wird bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom 30 Minuten gerührt und dann eine Stunde bei 55°C. Danach wird eine Lösung von 0,29 ml Acetylchlorid in 3 ml DMF zugetropft und das Rühren 6 Stunden bei 55°C weitergeführt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 60 ml H₂O verdünnt, mit Et₂OH (3 × 30 ml) extrahiert, gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄), sowie im Vakuum bis zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Et₂O-Petrolether 40:60) gereinigt, was 0,55 g (79,3%) der Titelverbindung hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 2,63 (s, 3H), 3,18–3,40 (m, 8H), 6,73–6,90 (m, 2H), 7,12–7,38 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 9,40 (br, 2H), 9,80–11,00 (br, 1H).

b) 1-(1-Acetyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 35A25-B)

[0218] Eine Lösung aus 0,34 g von Verbindung 35A25-A in 3 ml MeOH und 15 ml einer 2 N Lösung von HCl in Et₂O wird über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird filtriert, was 0,29 g der Titelverbindung als Dihydrochlorid hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 1,50 (s, 9H), 2,62 (s, 3H), 2,95–3,22, 3,50–3,80 (2m, 8H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,18–7,33 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Beispiel 35A26

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-indolyl)-piperazin.

Aus 1-(7-Indolyl)-piperazin (WO 94/15919).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 72,4%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,25 (m, 12H), 2,25–2,90 (m, 9H), 2,90–3,20 (m, 4H), 4,90–5,30 (m, 1H), 6,48–6,68 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,95–7,40 (m, 7H).

Beispiel 35A27

1-(3-Cyano-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(3-Cyano-4-indolyl)-piperazin (WO 99/67237).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 30:70. Ausbeute: 35,19%.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,20 (m, 12H), 2,20–2,90 (m, 9H), 2,90–3,20 (m, 4H), 4,90–5,30 (m, 1H), 6,65–6,85 (m, 1H), 7,00–7,35 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,82 (b, 1H).

Beispiel 35A28

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorbenzyl)-piperazin

Aus 1-(2,4-Difluorbenzyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 70:30. Ausbeute: 58,5%.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,15 (m, 12H), 2,15–2,80 (m, 13H), 3,30 (s, 2H), 4,90–5,20 (m, 1H), 6,65–6,95 (m, 2H), 6,65–7,45 (m, 5H).

[0219] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt hergestellt.

a) 1-(2,4-Difluorbenzyl)-piperazin (Verbindung 35A28-A)

[0220] Das Titelprodukt wird hergestellt, indem dem allgemeinen Verfahren gefolgt wird, das für Benzylpiperazine in CA 2188484 beschrieben ist.

¹H-NMR (δ): 2,26–2,55 (m, 4H), 2,79–2,95 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 6,71–6,88 (m, 2H), 7,22–7,41 (m, 1H).

Beispiel 35A29

1-(2-Brombenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(2-Brombenzyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50. Ausbeute: 81,9%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,10 (m, 12H), 2,10–3,00 (m, 13H), 3,40–3,80 (m, 2H), 4,90–5,20 (m, 1H), 6,90–7,40 (m, 6H), 7,40–7,65 (m, 2H).

[0221] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt hergestellt:

a) 1-(2-Brombenzyl)-piperazin (Verbindung 35A29-A)

[0222] Das Produkt wird hergestellt, indem dem allgemeinen Verfahren gefolgt wird, das für Benzylpiperazine in CA 2188484 beschrieben ist.

¹H-NMR (δ): 2,41–2,55 (m, 4H), 2,62–2,98 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 6,71–6,88 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41–7,56 (m, 2H).

Beispiel 35A30

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorbenzyl)-piperazin

Aus 1-(2,5-Difluorbenzyl)-piperazin (CA 2188484).

Eluent: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 52%.

¹H-NMR (δ): 0,8–2,11 (m, 12H), 2,12–2,83 (m, 13H), 3,52 (s, 2H), 4,95–5,12 (m, 1H), 6,80–7,00 (m, 2H), 7,01–7,32 (m, 5H).

Beispiel 35A31

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-naphthyl)-piperazin

Aus 1-(1-Naphthyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 83,7%

¹H-NMR (δ): 0,81–2,15 (m, 11H), 2,10–2,29 (m, 1H), 2,32–2,91 (m, 9H), 3,00–3,28 (m, 4H), 4,98–5,25 (m, 1H), 7,01–7,32 (m, 5H), 7,34–7,59 (m, 4H), 7,71–7,92 (m, 1H), 8,08–8,27 (m, 1H).

[0223] Das Ausgangs-Piperazin wird wie folgt hergestellt.

a) 1-Benzyl-4-(1-naphthyl)-piperazin (Verbindung 35A31-A)

[0224] Ein Reaktionskolben wird unter N₂-Atmosphäre mit Caesiumcarbonat (11 g), BINAP (0,22 g) und Palladiumacetat (53 mg) beladen. Anschließend wird 1-Bromnaphthalin (5 g), 1-Benzylpiperazin (5 ml) und Toluol (70 ml) zugegeben und die Suspension 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit Diethylether (20 ml) verdünnt, durch ein Celitbett filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 9:1 gereinigt, um 4,16 g (57%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,67–2,84 (m, 4H), 3,07–3,24 (m, 4H), 3,66 (s; 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,24–7,61 (m, 9H), 7,76–7,88 (m, 1H), 8,12–8,30 (m, 1H).

b) 1-Naphthylpiperazin (Verbindung 35A31-B)

[0225] Zu einer Lösung von Verbindung 35A31-A (4,16 g) in MeOH (250 ml) werden 10% Pd-C (0,65 g) und Ammoniumformiat (6,12 g) zugegeben und die Mischung unter N₂-Atmosphäre 5 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel bis zur Trockne abgedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst. Die Lösung wird mit wässriger 5% NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und bei reduziertem Druck abgezogen, um 2,5 g (85%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,71 (bs, 1H), 2,92–3,36 (m, 8H), 7,09 (dd, 1H), 7,38–7,58 (m, 4H), 7,74–7,92 (m, 1H), 8,12–8,31 (m, 1H).

Beispiel 35A32

1-(7-Brom-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(7-Brom-4-indolyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 50:50, Ausbeute: 59%.

¹H-NMR (δ): 0,79–2,21 (m, 13H), 2,22–2,84 (m, 8H), 2,87–3,24 (m, 4H), 4,99–5,23 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,03–7,30 (m, 7H), 8,25–8,47 (m, 1H).

[0226] Das Ausgangs-Piperazin wird wie folgt hergestellt:

a) 1-t-Butoxycarbonyl-4-(7-Brom-4-indolyl)-piperazin Verbindung 35A32-A)

[0227] Zu einer Lösung aus 1,53 g 1-t-Butoxycarbonyl-4-(4-indolyl)-piperazin in 20 ml THF werden 0,89 g NBS zugegeben. Die Mischung wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser gequencht und mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 8:2) gereinigt, um die Titelverbindung (0,71 g, 37%) hervorzu bringen.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,49 (s, 9H), 3,04–3,34 (m, 4H), 3,55–3,78 (m, 4H), 6,40–6,58 (m, 1H), 6,59–6,68 (m, 1H), 7,15–7,30 (m, 2H), 8,35 (bs, 1H).

b) 1-(7-Brom-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 35A32-B)

[0228] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem selben Verfahren gefolgt wird, welches für Verbindung 35A25-B beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 35A32-A anstelle von Verbindung 35A25-A.

[0229] Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,90 (bs, 1H), 3,01–3,24 (m, 8H), 3,55–3,78 (m, 4H), 6,49 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,12–7,30 (m, 2H), 8,35 (bs, 1H).

Beispiel 35A33

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-piperazin

Aus 1-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6-yl)-piperazin (J. Med. Chem., 31, 1934–1940, (1988)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-Ethylacetat 7:3.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,81–1,89 (m, 11H), 1,91–2,01 (m, 1H), 2,03–2,82 (m, 13H), 2,91–3,11 (m, 4H), 4,16–4,26 (m, 2H), 4,98–5,25 (m, 1H), 6,52–6,71 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,06–7,18 (m, 4H).

Beispiel 35A34

1-(2-Chlorbenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(2-Chlorbenzyl)-piperazin (CA 2188484).

Eluent: Petroether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 64%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,9–2,98 (m, 25H), 3,52 (s, 2H), 4,95–5,12 (m, 1H), 6,80–7,11 (m, 8H).

Beispiel 35A35

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-piperazin

Aus 1-(6-Methoxy-2-pyridyl)-piperazin (Reignier et al. Arzneim. Forsch (Drug Res) 24, 12 (1974)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-Ethylacetat 7:3.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,8–2,2 (m, 13H), 2,20–2,73 (m, 8H), 3,35–4,05 (m, 4H), 3,79–3,91 (s, 3H), 4,95–5,12 (m, 1H), 6,05–6,19 (m, 2H), 7,01–7,42 (m, 5H).

Beispiel 35A36

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dichlorbenzyl)-piperazin

Aus 1-(2,5-Dichlorbenzyl)-piperazin (CA 2188484).

Flash-Chromatographie: Petrolether-Ethylacetat 8:2.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,8–2,20 (m, 13H), 2,30–2,85 (m, 12H), 3,52 (s, 2H), 4,95–5,12 (m, 1H), 7,05–7,30 (m, 6H), 7,45 (m, 1H).

Beispiel 36

1-(4-Indolyl)-4-(1-piperidincarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0230] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, welches für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, unter Verwendung von 1-Piperidincarbonylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid und Chloroform anstelle von Dichlormethan, sowie acht Stunden Erhitzen zum Rückfluss in Gegenwart von TEA. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat-2,5 N methanolischer Ammoniak 8:2:0,01 gereinigt, um die Titelverbindung (10%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,31–2,48 (m, 9H), 2,53–2,91 (m, 7H), 3,08–3,41 (m, 10H), 4,29–4,48 (m, 1H), 6,47–6,63 (m, 2H), 6,80–7,00 (m, 2H), 7,01–7,21 (m, 5H), 8,10–8,28 (bs, 1H).

Beispiel 37

1-[1-(3-Cyanopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0231] Zu einer Lösung aus 0,37 g von Verbindung 27 in 5 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon werden 0,14 g Natriumcyanid zugegeben und die Mischung bei 130°C drei Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, in H₂O eingegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether-EtOAc 2:8), um die Titelverbindung (0,14 g, 36%) hervorzu bringen.

¹H-NMR (δ): 1,38–1,64 (m, 1H), 2,10–3,08 (m, 13H), 3,08–3,32 (m, 4H), 5,01–6,24 (m, 1H), 6,47–6,61 (m, 2H), 7,01–7,31 (m, 5H), 8,10–8,28 (bs, 1H).

Beispiel 38

1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 8-Fluor-2-methylchinolin (Verbindung 38A)

[0232] Verbindung 38A wird erhalten, indem das Verfahren verwendet wird, welches für Verbindung 25A beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 2-Fluoranilin anstelle von 4-Trifluormethylanilin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, was 3,5 g (80%) der Titelverbindung hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 2,81 (s, 3H), 7,28–7,46 (m, 3H), 7,50–7,62 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

b) 2-Brommethyl-8-fluorchinolin (Verbindung 38B)

[0233] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 5A beschrieben, wobei von Verbindung 38A anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin ausgehend gestartet wird. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 9:1 gereinigt, um als ein zuerst eluiertes Produkt 1,9 g (36%) der Titelverbindung und anschließend 2,16 g des Ausgangsmaterials zu erhalten.

¹H-NMR (δ): 4,78 (s, 2H), 7,37–7,72 (m, 4H), 8,22 (d, 1H).

c) 8-Fluor-2-(4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 38C)

[0234] Verbindung 38C wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 38B anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (75%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,74–2,95 (m, 4H), 3,21–3,42 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 6,49–6,68 (m, 2H), 7,00–7,19 (m, 3H), 7,34–7,52 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,12–8,29 (m, 2H).

d) 1-(8-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 38D)

[0235] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 38C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (57%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,49–1,75 (m, 1H), 1,87–2,08 (m, 1H), 2,51 (d, 2H), 2,59–3,02 (m, 6H), 3,21–3,60 (m, 5H),

3,73–3,95 (br, 1H), 6,41–6,80 (m, 5H), 7,04–7,22 (m, 3H), 8,08–8,28 (br, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0236] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 38D anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Toluol-Aceton 8:2 gereinigt, was die Titelverbindung (70%) hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 0,82–1,99 (m, 11H), 2,03–2,25 (m, 1H), 2,28–2,91 (m, 9H), 3,08–3,44 (m, 4H), 4,96–5,22 (m, 1H), 6,45–6,77 (m, 2H), 6,96–7,29 (m, 6H), 8,05–8,26 (br, 1H).

Beispiel 39

1-[1-(3-Acetylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0237] Eine Mischung aus 0,16 g der Verbindung aus Beispiel 28, 0,058 ml TEA, 0,03 ml Acetylchlorid und 3,8 ml CH₂Cl₂ werden bei 20 bis 25°C unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit 0,5 N NaOH (1 × 10 ml) und 15 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase, getrocknet auf wasserfreiem Natriumsulfat, wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (EtOAc-2 N NH₃-Lösung in Methanol 93:7) gereinigt, um 0,13 g (75%) der Titelverbindung und die Verbindung aus Beispiel 41 (0,027 g) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,65 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,10–2,95 (m, 11H), 3,10–3,30 (m, 4H), 3,30–3,370 (m, 2H), 5,10 (b, 1H), 6,40–6,60 (m, 3H), 7,00–7,25 (m, 7H), 8,20 (s, 1H).

Beispiel 40

1-[1-(3-Carbamoylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0238] Eine Mischung aus 0,17 der Verbindung aus Beispiel 28, 0,067 ml Trimethylsilylisocyanat und 4 ml THF wird bei 20 bis 25°C zwei Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Lösung mit 1 N NaOH (1 × 10 ml) aufgenommen und mit EtOAc (2 × 10 ml) extrahiert, welches mit 10 ml Wasser gewaschen wird. Die organische Phase wird, getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat, bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (EtOAc-2 N NH₃ Lösung in Methanol 92:8) gereinigt, um 0,13 g (68%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,35–1,65 (m, 1H), 2,10–2,90 (m, 11H), 3,10–3,25 (m, 4H), 3,25–3,65 (m, 2H), 4,35 (b, 1H), 5,10 (b, 1H), 5,35 (b, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 41

1-[1-[3-Bisacetylaminopropionyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0239] Das Titelprodukt wird während der Synthese der Verbindung aus Beispiel 39 erhalten.

¹H-NMR (δ): 1,35–1,65 (m, 1H), 2,05–3,00 (m, 18H), 3,10–3,30 (m, 4H), 3,80–4,20 (m, 2H), 5,10 (b, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 42

1-(6-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 6-Chlor-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 42A)

[0240] Eine Mischung aus 1,24 g 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure, 30 ml wasserfreiem THF und 6 ml 10 M BH₃Me₂S in THF wird drei Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur werden 5 ml MeOH in die Mischung getropft und nach 15 Minuten 5 ml 2 N HCl zugegeben. Die gerührte Mischung wird eine Stunde lang auf 60°C erwärmt, dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N NaOH (30 ml) behandelt und mit CHCl₃ (2 × 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CHCl₃-MeOH 100:1) gereinigt, um 0,35 g (35,3%) der Verbindung 42A als ein dickes Öl hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,50–2,10 (m, 3H), 2,55–2,95 (m, 2H), 3,30–3,50 (m, 1H), 3,50–3,85 (m, 2H), 3,85–4,70 (b, 1H),

6,45 (d, 1H), 6,80–7,05 (m, 2H).

b) 6-Chlor-2-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 42B)

[0241] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für die Verbindung 34C beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 42A anstelle von Verbindung 34B als Startmaterial.
 $^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,63–2,15 (2m, 2H), 2,55–2,90 (m, 2H), 3,05–3,38 (2m, 2H), 3,38–3,55 (m, 1H), 3,85–4,40 (b, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,90–7,00 (m, 2H).

c) 6-Chlor-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinyl]-methyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 42C)

[0242] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 34D beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 42B anstelle von Verbindung 34C als Startmaterial.

[0243] Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 70:30) gereinigt, um Verbindung 42B (55,8%) als ein gelbes Öl hervorzubringen.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,40–1,75 (m, 1H), 1,80–2,05 (m, 1H), 2,35–3,00 (m, 8H), 3,10–3,65 (m, 5H), 4,50–4,95 (b, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,85–7,00 (m, 2H), 7,05–7,25 (m, 3H), 8,05–8,30 (b, 1H).

d) 1-(6-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0244] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem von Verbindung 42C ausgegangen wird und dem Verfahren wie für Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben, gefolgt wird. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc, abgestuft von 60:40 bis 40:60, gereinigt, was die Titelverbindung (71,8%) hervorbringt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,85–2,00 (m, 12H), 2,00–2,25 (m, 1H), 2,25–2,85 (m, 8H), 3,00–3,40 (m, 4H), 4,85–5,30 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,95–7,25 (m, 6H), 8,15 (b, 1H).

Beispiel 43

(R)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazin

[0245] Die Titelverbindung wird hergestellt wie in Beispiel 15 beschrieben, jedoch unter Verwendung der Verbindung aus Beispiel (+)-1 anstelle von Beispiel 1. Ausbeute: 30%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,80–1,99 (m, 11H), 2,05–2,24 (m, 1H), 2,26–2,85 (m, 9H), 3,10–3,35 (m, 4H), 3,76 (s 3H), 5,00–5,25 (m, 1H), 6,45–6,60 (m, 2H), 7,00–7,30 (m, 7H).

Beispiel 44

(Z)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

a) (Z)-1-[1-(4-Diphenyltertbutylsilyloxy)cyclohexancarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 44A)

[0246] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, ausgehend von Verbindung 1B, wobei jedoch cis-4-Diphenyltertbutylsilyloxy)cyclohexancarbonylchlorid verwendet wird (hergestellt wie in EP 0352909 beschrieben), anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Flash-Chromatographie-Elutionsmittel: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 87%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,86–1,86 (m, 18H), 1,95–2,78 (m, 10H), 3,11–3,41 (m, 4H), 3,82–4,01 (m, 1H), 5,05–5,28 (m, 1H), 6,48–6,62 (m, 2H), 7,00–7,46 (m, 11H), 7,53–7,71 (m, 6H), 8,02–8,25 (bs, 1H).

b) (Z)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0247] Zu einer Lösung aus Verbindung 44A (0,2 g) in 20 ml THF wird Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben und die erhaltene Suspension bei Raumtemperatur drei Tage gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und mit H_2O (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 -MeOH 95:5) gereinigt, um die Titelverbindung (63%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,10–1,99 (m, 9H), 2,01–2,22 (m, 2H), 2,33–2,88 (m, 9H), 3,12–3,33 (m, 4H), 3,82–4,01 (m, 1H),

5,05–5,29 (m, 1H), 6,48–6,68 (m, 2H), 7,07–7,29 (m, 7H), 8,03–8,29 (bs, 1H).

Beispiel 45

(E)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

a) (E)-1-[1-(4-Diphenyltertbutylsilyloxy)cyclohexancarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 45A)

[0248] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem gleichen Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 44A beschrieben ist, wobei jedoch trans-4-Diphenyltertbutylsilyloxy)cyclohexancarbonylchlorid (hergestellt wie in EP 0352909 beschrieben) anstelle von cis-4-Diphenyltertbutylsilyloxy)cyclohexancarbonylchlorid verwendet wird. Flash-Chromatographie-Elutionsmittel: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 87%.

¹H-NMR (δ): 0,89–1,87 (m, 18H), 1,93–2,75 (m, 10H), 3,14–3,47 (m, 4H), 3,51–3,71 (m, 1H), 5,05–5,28 (m, 1H), 6,50–6,60 (m, 2H), 7,02–7,48 (m, 11H), 7,52–7,70 (m, 6H), 8,03–8,24 (br, 1H).

b) (E)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0249] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für die Verbindung 44 beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 45A (44%).

¹H-NMR (δ): 1,00–2,05 (m, 9H), 2,07–2,27 (m, 2H), 2,38–2,88 (m, 9H), 3,15–3,38 (m, 4H), 3,50–3,71 (m, 1H), 5,06–5,32 (m, 1H), 6,51–6,70 (m, 2H), 7,07–7,31 (m, 7H), 8,05–8,32 (br, 1H).

Beispiel 46

1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 7-Fluor-2-methylchinolin (Verbindung 46A)

[0250] Verbindung 46A wird erhalten, indem das Verfahren verwendet wird, das für Verbindung 25A beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 3-Fluoranilin anstelle von 4-Trifluormethylanilin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 75:25 gereinigt, was 2,6 g (61,1%) der Titelverbindung hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 2,74 (s, 3H), 7,17–7,36 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,71–7,84 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

b) 2-Brommethyl-7-fluorchinolin (Verbindung 46B)

[0251] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 5A beschrieben, ausgehend von Verbindung 46A anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 85:15 gereinigt, um als ein erstes Elutionsprodukt 1,95 g (61%) der Titelverbindung und dann 1,14 g des Ausgangsmaterials 46A zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 4,71 (s, 2H), 7,32–7,43 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,76–7,87 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

c) 7-Fluor-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 46C)

[0252] Verbindung 46C wird auf die gleiche Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 46B anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (41%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,68–2,96 (m, 4H), 3,22–3,39 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 6,48–6,66 (m, 2H), 7,02–7,22 (m, 3H), 7,24–7,39 (m, 1H), 7,62–7,88 (m, 3H), 8,09–8,31 (m, 2H).

d) 1-(7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 46D)

[0253] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 46C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (45%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,41–1,68 (m, 1H), 1,86–2,01 (m, 1H), 2,43–2,98 (m, 8H), 3,14–3,57 (m, 5H), 4,51–4,89 (br, 1H), 6,12–6,36 (m, 2H), 6,48–6,68 (m, 2H), 6,81–6,90 (m, 1H), 7,04–7,19 (m, 3H), 8,08–8,23 (br, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0254] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 46I anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (57%) hervorzubringen.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,91–2,01 (m, 11H), 2,03–2,26 (m, 1H), 2,29–2,89 (m, 9H), 3,11–3,40 (m, 4H), 4,91–5,25 (m, 1H), 6,48–6,68 (m, 2H), 6,82–7,24 (m, 6H), 8,03–8,22 (br, 1H).

Beispiel 47

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0255] Zu einer Lösung aus 0,053 g der Verbindung aus Beispiel 34 in 2,5 ml wasserfreiem 1,2-DME werden 0,008 g Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0), 0,018 g 97%ige Phenylborsäure und 0,7 ml K_2CO_3 -gesättigte wässrige Lösung zugegeben. Die Mischung wird 12 Stunden unter Stickstoff gerührt und dann mit H_2O (20 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (wasserfreies Na_2SO_4) und im Vakuum zur Trockne abgezogen. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 1:1) gereinigt, was 0,010 g (10%) der Titelverbindung als ein dickes Öl hervorbringt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,70–2,05 (m, 11H), 2,05–2,30 (m, 1H), 2,30–2,90 (m, 9H), 3,05–3,35 (m, 4H), 4,90–5,35 (m, 1H), 6,45–6,70 (m, 2H), 7,00–7,25 (m, 4H), 7,30–7,55 (m, 5H), 7,55–7,70 (m, 2H), 8,15 (b, 1H).

Beispiel 48

1-(1-Cyclohexancarbonyl-2,3-dihydroindol-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-[4-(4-Indolyl)-1-piperazinyl]-indolin (Verbindung 48A)

[0256] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren wie für Verbindung 1D (Schritt f) beschrieben gefolgt wird, jedoch unter Verwendung von 2-Indolincarbonsäure anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure. Der feste Rohstoffrückstand wird mit Et_2O (30 ml) 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um 0,65 g (93,2%) der Titelverbindung als einen elfenbeinfarbenen Feststoff hervorzubringen.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 3,05–3,45 (m, 5H), 3,45–3,65 (m, 1H), 3,65–4,00 (m, 8H), 3,05–4,40 (b, 1H), 4,60–4,80 (m, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,70–6,95 (m, 2H), 6,95–7,25 (m, 5H), 8,20–8,50 (b, 1H).

b) 1-(2,3-Dihydroindol-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 48B)

[0257] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, welches für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 48A anstelle von Verbindung 1D.

[0258] Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CHCl_3 -2 N methanolischer Ammoniak 100:1) gereinigt, was die Titelverbindung (11,8%) als ein dickes Öl hervorbringt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2,30–2,80 (m, 4H), 2,80–3,10 (m, 1H), 3,10–3,50 (m, 7H), 3,90–4,15 (m, 1H), 4,20–5,00 (b, 1H), 6,50–6,80 (m, 4H), 6,90–7,20 (m, 5H), 8,10 (b, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-2,3-dihydroindol-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0259] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, welches für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 48B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, was die Titelverbindung (53%) hervorbringt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,00–2,05 (m, 10H), 2,10–2,32 (m, 1H), 2,32–2,95 (m, 5H), 2,95–3,45 (m, 7H), 4,40–4,70 (m, 1H), 6,48–6,70 (m, 2H), 6,95–7,30 (m, 7H), 8,15 (b, 1H).

Beispiel 49

1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 1-(8-Hydroxychinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 49A)

[0260] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem reduktiven Aminierungsverfahren gefolgt wird, das für Verbindung 35B beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 2-Formyl-8-hydroxychinolin (kommerziell) anstelle von Verbindung 35A. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc-2,5 N methanolischer Ammoniak 1:9:0,2) gereinigt, was Verbindung 49A (74%) hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 2,71–2,93 (m, 4H), 3,23–3,41 (m, 4H), 3,88–4,03 (m, 2H), 6,50–6,63 (m, 2H), 7,0–7,49 (m, 6H), 7,71 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10–8,45 (bs, 1H).

b) 1-(8-Methoxychinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin Verbindung 49B)

[0261] Zu einer Mischung aus 0,08 g frisch herstelltem Natriummethoxid in 10 ml wasserfreiem THF werden 0,50 g of Verbindung 49A zugegeben und die erhaltene Lösung wird 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 0,19 ml Jodmethan werden zugegeben und die Lösung wird 5 Stunden lang am Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, in H₂O eingegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, um die Titelverbindung (73%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 2,73–2,90 (m, 4H), 3,21–3,38 (m, 4H), 4,00–4,14 (m, 2H), 6,50–6,65 (m, 2H), 7,00–7,14 (m, 4H), 7,35–7,48 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,22–8,34 (bs, 1H).

c) 1-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Verbindung 49C)

[0262] Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1 (Schritt e) angegeben hergestellt, jedoch unter Verwendung von Verbindung 49B anstelle von Verbindung 1C. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 3:7) gereinigt, um die Titelverbindung (42%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,50–1,74 (m, 1H), 1,88–2,05 (m, 1H), 2,42–3,05 (m, 8H), 3,21–3,58 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 5,00 (bs, 1H), 6,50–6,70 (m, 5H), 7,02–7,19 (m, 3H), 8,18 (bs, 1H).

d) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0263] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt, wie es für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 49C anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (57%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 0,75–1,99 (m, 15H), 2,12–3,60 (m, 14H), 4,99–5,24 (m, 1H), 6,43–6,61 (m, 2H), 6,39–6,91 (m, 2H), 7,02–7,21 (m, 4H), 8,20 (bs, 1H).

Beispiel 50

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 2-Methyl-6-hydroxychinolin (Verbindung 50A)

[0264] Eine Suspension aus 2-Methyl-6-methoxychinolin (1 g) in 48% HBr (20 ml) wird acht Stunden am Rückfluss erhitzt. Danach wird die abgekühlte Mischung in 100 ml Wasser gegossen, mit 32% NaOH alkalisiert und mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, was 0,83 g der Titelverbindung ergibt, die ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wird (91%).

¹H-NMR (δ): 1,31–2,05 (br, 1H), 2,75 (s, 3H), 7,02–7,30 (m, 3H), 7,81–7,98 (m, 2H).

b) 6-tert.-Butoxycarbonyloxy-2-methylchinolin (Verbindung 50B)

[0265] Eine Lösung aus Verbindung 50A (0,83 g) und Dimethylaminopyridin (0,64 g) in THF (40 ml) wird auf 0–5°C gekühlt. Dann wird Di-tert.-Butyldicarbonat (1,2 g) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur 6 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, was 0,82 g (63%) der Titelverbindung hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 1,55 (s, 9H), 2,78 (s, 3H), 7,22–7,34 (m, 1H), 7,51–7,62 (m, 2H), 7,95–8,07 (m, 2H).

c) 2-Brommethyl-6-tert.-butoxycarbonyloxychinolin (Verbindung 50C)

[0266] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 5A beschrieben, jedoch ausgehend von Verbindung 50B (0,82 g) anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 8:2 gereinigt, was 0,57 g der Titelverbindung (54%) ergibt.

¹H-NMR (δ): 1,58 (s, 9H), 5,78 (s, 2H), 7,50–7,69 (m, 3H), 8,03–8,19 (m, 2H)

d) 6-tert.-Butoxycarbonyloxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 50D)

[0267] Diese Verbindung wird auf die gleiche Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 1C, Verfahren (d), beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 50C anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Methylenchlorid-Methanol 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung (37%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,36–1,71 (m, 9H), 2,71–3,00 (m, 4H), 3,23–3,42 (m, 4H), 3,86–4,02 (m, 2H), 6,49–6,66 (m, 2H), 7,00–7,21 (m, 3H), 7,48–7,71 (m, 3H), 7,98–8,36 (m, 3H).

e) 1-(6-tert.-Butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 50E)

[0268] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 50D anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Dichlormethan-Methanol 97:3 gereinigt, um die Titelverbindung (52%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,48–1,73 (m, 11H), 1,81–1,98 (m, 1H), 2,42–3,01 (m, 8H), 3,17–3,52 (m, 5H), 6,41–6,53 (m, 3H), 6,65–6,78 (m, 2H), 7,02–7,18 (m, 3H), 8,09–8,24 (br, 1H).

f) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-tert.-butoxycarbonyloxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 50F)

[0269] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 50E anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (47%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,81–2,00 (m, 20H), 2,01–2,23 (m, 1H), 2,24–2,82 (m, 9H), 3,07–3,34 (m, 4H), 4,98–5,27 (m, 1H), 6,42–6,61 (m, 2H), 6,92–7,15 (m, 6H), 8,08–8,27 (br, 1H).

g) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0270] Zu einer gekühlten Lösung von Verbindung 50F (86 mg) in CH_2Cl_2 (4 ml) werden 0,5 ml 3,6 N HCl in Diethylether zugegeben und die erhaltene Mischung 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit NaHCO_3 alkalisert und mit CH_2Cl_2 (2 × 20 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 -2 N NH_3 in MeOH 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung (57%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,81–1,98 (m, 12H), 1,99–2,20 (m, 1H), 2,22–2,51 (m, 4H), 2,52–2,78 (m, 5H), 3,10–3,31 (m, 4H), 5,05–5,25 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,67–6,75 (m, 2H), 6,92–7,11 (m, 4H), 8,05–8,21 (br, 1H).

Beispiel 51

1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 6-Brom-2-[4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)]-1-piperazinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 51A)

[0271] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 34D beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin als Ausgangsmaterial anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin.

[0272] Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether-EtOAc 70:30), um die Titelverbindung (44,4%) als ein dickes Öl hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,55 (s, 1H), 1,80–2,00 (m, 1H), 2,30–4,00 (m, 17H), 6,50–6,80 (m, 3H), 6,80–7,00 (m, 1H), 7,00–7,20 (m, 2H).

b) 1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0273] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, welches für die Verbindung 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 51A anstelle von Verbindung 1B. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 80:20) gereinigt, was die Titelverbindung (69%) als ein dickes Öl hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 0,85–2,00 (m, 11H), 2,00–2,80 (m, 8H), 2,80–3,70 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,80–5,20 (m, 1H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,70–7,15 (m, 2H), 7,30–7,50 (m, 2H).

Beispiel 52

1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

a) 1-(8-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 52A)

[0274] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie in Beispiel 1 (Schritt e) gezeigt, jedoch unter Verwendung von Verbindung 49A anstelle von Verbindung 1C. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 1:1) gereinigt, was 0,15 g (30%) der Titelverbindung hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 1,50–2,05 (m, 3H), 2,41–3,09 (m, 8H), 3,12–3,70 (m, 6H), 6,30–6,82 (m, 4H), 7,02–7,24 (m, 4H), 8,15 (bs, 1H).

b) 1-(8-Cyclohexancarbonyloxy-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin (Verbindung 52B)

[0275] Eine Lösung aus 0,14 g Verbindung 52A, 0,20 ml Cyclohexancarbonylchlorid und 0,41 ml Triethylamin in 5 ml Toluol werden 0,5 Stunden am Rückfluss gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wird mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N NaOH, dann mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 6:4) gereinigt, um 0,17 g (77%) der Titelverbindung hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 0,78–2,05 (m, 24H), 2,05–2,90 (m, 8H), 2,97–3,38 (m, 4H), 4,94–5,07 (m, 1H), 6,45–6,62 (m, 2H), 6,85–7,24 (m, 6H), 8,15 (bs, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0276] Eine Mischung aus 0,17 g Verbindung 52B, 0,075 g Lithiumhydroxidmonohydrat in 3 ml THF und 0,2 ml H₂O werden 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 6:4) gereinigt, um 0,32 g (65%) der Titelverbindung hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 0,80–1,95 (m, 14H), 2,15–2,58 (m, 6H), 2,91–3,48 (m, 6H), 5,38–5,57 (m, 1H), 6,45–6,62 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,02–7,20 (m, 4H), 8,15 (bs, 1H).

Beispiel 53

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 53A)

[0277] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung von 32B anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure und 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (69%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,60–1,81 (m, 1H), 2,04–2,10 (m, 1H), 2,11 (s; 3H), 2,66–2,89 (m, 2H), 2,93–3,17 (m, 4H),

3,61–3,98 (m, 7H), 4,02–4,26 (m, 1H), 4,28–4,42 (br, 1H), 6,51–6,70 (m, 3H), 6,71–6,94 (m, 3H).

b) 1-(4-Fluor-2-methoxy-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 53B)

[0278] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 53A anstelle von Verbindung 1D. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (86,5%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,45–1,67 (m, 1H), 1,80–1,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,46 (d, 2H), 2,50–2,62 (m, 2H), 2,63–2,91 (m, 4H), 2,99–3,18 (m, 4H), 3,31–3,52 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,71–4,84 (br, 1H), 6,41–6,52 (m, 1H), 6,53–6,70 (m, 2H), 6,15–6,94 (m, 3H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0279] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung von 53B anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (80%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,81–1,99, (m, 11H), 2,01–2,19 (m, 1H), 2,23–2,81 (m, 12H), 2,84–3,08 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,98–5,17 (m, 1H), 6,49–6,68 (m, 2H), 6,74–7,09 (m, 4H).

Beispiel 54

1-[1-(3-Cyanaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)]-4-(4-indolyl)-piperazin

[0280] Eine Mischung aus 0,021 g Cyanamid, 0,1 g K₂CO₃ und 0,75 ml DMF wird 1,5 Stunden bei 80°C gerührt, dann auf Raumtemperatur gekühlt; danach werden 0,04 g Verbindung 27A bei 80°C unter Röhren für weitere 6 Stunden zugegeben. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt (7 ml), 0,5 Stunden gerührt und abfiltriert, um den ausgefallenen Feststoff wiederzugewinnen. Dieser wird durch Flash-Chromatographie (EtOAc-2N NH₃-Lösung in Methanol 96:4) gereinigt, um 0,025 g (56%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,25–1,65 (m, 1H), 2,00–2,85 (m, 11H), 2,85–3,65 (m, 6H), 5,10 (b, 1H), 5,70 (b, 1H), 6,40–6,55 (m, 2H), 6,90–7,25 (m, 7H), 8,10 (s, 1H).

Beispiel 55

1-(5-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-Benzoyl-5-chlor-2-cyano-1,2-dihydrochinolin (Verbindung 55A)

[0281] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 32A beschrieben, jedoch ausgehend von 5-Chlorchinolin (WO 01/44247) anstelle von 6-Methylchinolin (67%).

¹H-NMR (δ): 6,13–6,22 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,18–7,51 (m, 6H).

b) 5-Chlorchinolin-2-carbonsäure (Verbindung 55B)

[0282] Verbindung 55B wird erhalten in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 32B beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 55A anstelle von Verbindung 32A. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet. (63%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ): 6,15–7,01 (bs; 1H), 7,60–7,81 (m, 2H), 7,92–8,18 (m, 2H), 8,48 (d, 1H).

c) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (Verbindung 55C)

[0283] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 55B anstelle von Verbindung 1D. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet, um die Titelverbindung (78%) zu ergeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ): 1,87–2,20 (m, 2H), 2,67–2,88 (m, 2H), 3,99–4,18 (m, 1H), 5,12–5,82 (br, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H).

d) 1-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 55D)

[0284] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 55C anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (79%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,59–1,71 (m, 1H), 2,12–2,28 (m, 1H), 2,60–2,82 (m, 1H), 2,92–3,12 (m, 5H), 3,55–3,96 (m, 7H), 4,11–4,23 (m, 1H), 4,61–4,74 (br, 1H), 6,50–6,78 (m, 4H), 6,80–7,04 (m, 2H).

e) 1-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 55E)

[0285] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (53%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,79 (m, 1H), 1,81–2,09 (m, 1H), 2,24–3,64 (m, 13H), 3,84 (s, 3H), 4,55–4,91 (br, 1H), 6,31–6,75 (m, 4H), 6,77–7,04 (m, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0286] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 55E anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 65:35 gereinigt, um die Titelverbindung (67%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,76–3,49 (m, 25H), 3,80 (s, 3H), 4,90–5,34 (m, 1H), 6,47–6,63 (m, 2H), 6,80–6,91 (m, 1H), 7,08–7,32 (m, 3H).

Beispiel 56

1-[5-Chlor-1-(4-methoxypenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0287] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 55E anstelle von Verbindung 1B, unter Verwendung von 4-Methoxybenzoylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid, Toluol anstelle von 1,2-Dichlormethan und Rückfluss für eine Stunde. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (28%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,94–2,12 (m, 1H), 2,13–2,39 (m, 1H), 2,44–3,08 (m, 12H), 3,79, 3,88 (2s, 6H), 4,89–5,08 (br, 1H), 6,51–6,66 (m, 3H), 6,72–6,91 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,24–7,39 (m, 2H).

Beispiel 57

1-(7-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 2-Brommethyl-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 57A)

[0288] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 5A beschrieben, jedoch unter Verwendung von 7-Chlor-2-methylchinolin anstelle von 6-Fluor-2-methylchinolin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc, abgestuft von 100:5 bis 100:10) gereinigt, um Verbindung 57A (42%) als weißen Feststoff hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 4,70 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

b) 7-Chlor-2-[4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-1-piperazinylmethyl]-chinolin (Verbindung 57B)

[0289] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Schritt d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 57A anstelle von 2-Chlormethylchinolin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 70:30) gereinigt, um Verbindung 57B (42,3%) als orangenen Feststoff hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 2,65–2,85 (m, 4H), 2,90–3,20 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,45–6,65 (m, 2H), 6,75–6,95 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,55–7,80 (m, 2H), 8,00–8,20 (m, 2H).

c) 1-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin Verbindung 57C)

[0290] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben wurde, ausgehend von Verbindung 57B anstelle von Verbindung 1C. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 60:40) gereinigt, was Verbindung 57C (42%) als ein orangenes Öl hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 1,32–1,65 (m, 1H), 1,80–2,00 (m, 1H), 2,32–2,65 (m, 4H), 2,65–2,95 (m, 6,80–7,00 (m, 2H).

d) 1-(7-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0291] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 57C anstelle von Verbindung 1B. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (CHCl₃-N methanolischer Ammoniak 100:5) gereinigt, was die Titelverbindung (52,1%) als ein dickes Öl hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,20 (m, 12H), 2,20–2,80 (m, 9H), 2,80–3,20 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,80–5,20 (m, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,75–6,95 (m, 2H), 7,03–7,25 (m, 2H).

Beispiel 58

3-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin (oberes TLC-Rf-Diastereomer)

[0292] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der Methodik wie in Beispiel 35 beschrieben, unter Verwendung des Intermediats 35B und 3-Benzylpiperidin (WO 97/23458) anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Eluent: EtOAc-MeOH 95:5. Ausbeute: 35%.

¹H-NMR (δ): 0,82–3,48 (m, 28H), 4,88–5,32 (m, 1H) 6,85–7,42 (m, 9H).

Beispiel 59

3-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)- piperidin (unteres TLC-Rf-Diastereomer)

[0293] Die Titelverbindung wird während der Reinigung von Verbindung 58 als unteres Rf-Diastereomer isoliert. Eluent: EtOAc-MeOH 95:5, Ausbeute 13%.

¹H-NMR (δ): 0,82–1,41 (m, 6H), 1,42–2,01 (m, 11H), 2,17–3,01 (m, 9H) 3,23–3,52 (m, 2H), 5,02–5,32 (m, 1H) 6,88–7,42 (m, 9H).

Beispiel 60

[0294] Die folgenden Verbindungen werden hergestellt, indem die Methodik verwendet wird, die in Beispiel 35 beschrieben ist, aber in einer parallelen Syntheseart unter Verwendung von Dichlormethan anstelle von Chloroform als Lösungsmittel und unter Verwendung des angemessenen basischen Kopfes anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Nachdem alkalisch gemacht wurde und mit CH₂Cl₂ verdünnt wurde, wird die wässrige Phase durch Abfiltrieren auf Festphasenextraktionskartuschen (SPE) entfernt. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von herkömmlichen Techniken oder durch parallele Flash-Chromatographie-Techniken (QUAD3™ von Biotage) gereinigt (Eluent angegeben):

Beispiel 60A

1-(4-Chlor-2-i-propoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(4-Chlor-2-i-propoxyphenyl)-piperazin (Martin, G. E. et al., J. Med. Chem. 32, 1052–1056, (1989)).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 72,7%.

¹H-NMR (δ): 0,85–3,52 (m, 31H), 4,41–4,69 (m, 1H), 5,05–5,23 (m, 1H), 6,80–6,95 (m, 3H), 7,05–7,15 (m, 4H).

Beispiel 60A1

1-(5-Chlor-2-fluorophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(5-Chlor-2-fluorophenyl)-piperazin (WO 01/05765).

Flash-Chromatographie Eluent: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 50%.

¹H-NMR (δ): 0,79–1,99 (m, 11H), 2,01–2,18 (m, 1H), 2,20–2,81 (m, 9H), 2,91–3,18 (m, 4H), 4,98–5,21 (m, 1H), 6,77–7,01 (m, 3H), 7,02–7,25 (m, 4H).

Beispiel 60A2

1-[4-(2,1,3-Benzothiadiazolyl)]-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-[4-(2,1,3-Benzothiadiazolyl)-piperazin (US 4831031).

Flash-Chromatographie Eluent: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 55%.

¹H-NMR (δ): 0,75–1,88 (m, 11H), 1,99–2,08 (m, 1H), 2,25–3,01 (m, 9H), 3,31–3,82 (m, 4H), 5,00–5,37 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,09–7,32 (m, 4H); 7,44–7,64 (m, 2H).

Beispiel 60A3

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 44,8%.

¹H-NMR (δ): 0,85–1,87 (m, 13H), 1,88–2,21 (m, 2H), 2,22–2,81 (m, 8H), 2,82–3,21 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95–5,23 (m, 1H), 6,48–6,61 (m, 3H), 6,73–6,91 (m, 1H), 7,03–7,30 (m, 4H).

Beispiel 60A4

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazin

Aus 1-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 58%.

¹H-NMR (δ): 0,85–1,87 (m, 13H), 1,88–2,21 (m, 2H), 2,22–2,81 (m, 8H), 2,82–3,21 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95–5,23 (m, 1H), 6,48–6,61 (m, 3H), 6,73–6,91 (m, 1H), 7,03–7,30 (m, 4H).

Beispiel 60A5

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazin

Aus 1-(7-Methoxy-4-indolyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc-2N methanolischer Ammoniak 8:2:0,3.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,80 (m, 21H), 3,00–3,20 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,40–6,55 (m, 3H), 7,00–7,30 (m, 5H), 8,45 (b, 1H).

[0295] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt erhalten:

a) 4-Amino-7-methoxyindol (Verbindung 60A5-A)

[0296] Eine Mischung aus 0,06 g 4-Nitro-7-methoxyindol (N. Roue et al, Heterocycles 43, 263–267), 0,003 g 10% Pd-C und 8 ml EtOH werden mit einer Parr-Apparatur bei 30 psi (206910 Pascal) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, um die Titelverbindung (0,04 g, 80%) herzubringen, welche im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

¹H-NMR (δ): 1,65–3,70 (b, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,40–6,55 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 8,35 (b, 1H).

b) 1-(7-Methoxy-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 60A5-B)

[0297] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 35A13-B beschrieben, ausgehend von Verbindung 60A5-A anstelle von Verbindung 35A13-A. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-2N methanolischer Ammoniak 90:10 gereinigt, um die Titelverbindung (23%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,65–3,60 (m, 9H), 3,90 (s, 3H), 6,40–6,60 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 8,40 (b, 1H).

Beispiel 60A6

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyrazinyl)piperazin

Aus 1-(2-Pyrazinyl)-piperazin (kommerziell)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 44%.

¹H-NMR (δ): 0,80–2,11 (m, 12H), 2,12–3,21 (m, 9H), 3,22–3,76 (m, 9H), 5,05–5,31 (m, 1H), 7,03–7,30 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (dd, 2H).

Beispiel 60A7

1-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-piperazin (CA vol. 97, 1982, 109953s)

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute 64%.

¹H-NMR (δ): 0,75–2,01 (m, 11H), 2,11–2,89 (m, 10H), 3,40–3,59 (m, 4H), 5,01–5,21 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,03–7,27 (m, 4H), 8,24 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H).

Beispiel 60A8

1-[4-(2,1,3-Benzoxadiazolyl)]-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-[4-(2,1,3-Benzoxadiazolyl)-piperazin (EP 0189612).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 86%.

¹H-NMR (δ): 0,81–2,01 (m, 11H), 2,04–2,21 (m, 1H), 2,25–2,87 (m, 9H), 3,41–3,66 (m, 4H), 4,98–5,28 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,98–7,48 (m, 6H).

Beispiel 60A9

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-5-trifluormethylphenyl)-piperazin

Aus 1-(2-Methoxy-5-trifluormethylphenyl)-piperazin (EP 0156443) CA:104, P129918a.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 86%.

¹H-NMR (δ): 0,84–2,21 (m, 12H), 2,28–2,87 (m, 9H), 3,92–3,26 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,99–3,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04–7,35 (m, 6H).

Beispiel 60A10

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-piperazin

Aus 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 45%.

¹H-NMR (δ): 0,81–2,17 (m, 16H), 2,20–2,92 (m, 15H), 3,65–4,92 (m, 1H), 4,89–5,21 (m, 1H), 7,02–7,28 (m, 7H), 7,57–7,77 (m, 1H).

Beispiel 60A11

1-(7-Chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(7-Chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-piperazin (kommerziell).

Flash-Chromatographie: CH₂Cl₂-EtOAc 7:3. Ausbeute: 45%.

¹H-NMR (δ): 0,74–2,21 (m, 12H), 2,25–2,88 (m, 8H), 2,90–3,21 (m, 4H), 4,18–4,89 (m, 4H), 4,96–5,38 (m, 1H), 6,43–6,69 (m, 2H), 7,04–7,32 (m, 5H).

Beispiel 60A12

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-pyridyl)-piperazin.

[0298] Aus 1-(4-Pyridyl)-piperazin (Regneir et al. Arzneim. Forsch. 24, 12, 1974).

Flash-Chromatographie: CH_2Cl_2 -MeOH 9:1. Ausbeute: 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,71–2,02 (m, 11H), 2,04–2,81 (m, 10H), 3,35–3,61 (m, 4H), 5,02–5,21 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,97–7,31 (m, 4H), 8,17 (d, 2H).

Beispiel 60A13

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[4-(6,7-dimethoxychinazolinyl)]-piperazin

Aus 1-[4-(6,7-Dimethoxychinazolinyl)]-piperazin (CA 7068419 (1969))

Flash-Chromatographie: EtOAc-MeOH 98:2. Ausbeute: 81%.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,75–1,89 (m, 11H), 1,91–2,12 (m, 1H), 2,19–3,17 (m, 9H), 3,79–4,24 (m, 10H), 7,07 (s, 1H), 7,14–7,39 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Beispiel 61

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

a) 1-Cyclohexancarbonyl-2-methoxycarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 61A)

[0299] Zu einer Lösung aus 1-Cyclohexancarbonyl-2-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (2,6 g) in Essigsäureanhydrid (3,7 ml) wird eine Lösung aus 37% HNO_3 (0,94 ml) und Ac_2O zugetropft. Die erhaltene Mischung wird bei 60°C vier Stunden gerührt. Danach wird die Lösung in 200 ml Wasser eingegossen und mit Methylacetat (2 × 60 ml) extrahiert. Die organische Phase wird auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 7:3 gereinigt, was 1,8 g der Titelverbindung (60%) ergibt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,89–2,10 (m, 11H), 2,49–2,89 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 5,01–5,18 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 8,03–8,22 (m, 2H).

b) 2-Hydroxymethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 61B)

[0300] Zu einer Lösung aus 0,8 g Verbindung 61A in 15 ml wasserfreiem THF, gerührt bei 0–5°C, werden 1,2 ml 2 M LiBH_4 in THF zugegeben und die Mischung dann bei Raumtemperatur 6 Stunden gerührt. Danach wird die Reaktion mit einer wässrigen gesättigten Lösung aus Ammoniumchlorid (20 ml) verdünnt, mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert, auf Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Reinigen mit CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 gereinigt, was 0,3 g der Titelverbindung (62%) hervorbringt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,48–1,81 (m, 1H), 1,92–2,11 (m, 1H), 2,74–2,94 (m, 2H), 3,45–3,61 (m, 2H), 3,65–3,85 (m, 1H), 4,94–5,41 (bs, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,81–8,01 (m, 2H).

c) 2-Brommethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 61C)

[0301] Eine Lösung aus Verbindung 61B (0,3 g), Triphenylphosphin (0,42 g) und CBr_4 (0,86 g) in CH_2Cl_2 (40 ml) wird bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 gereinigt, was 0,24 g der Titelverbindung (60%) ergibt.

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,65–1,83 (m, 1H), 1,99–2,19 (m, 1H), 2,74–2,94 (m, 2H), 3,18–3,42 (m, 2H), 3,55–3,74 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 7,83–8,02 (m, 2H).

d) 1-4-Fluor-2-methoxyphenyl-4-(6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 61D)

[0302] Eine Mischung aus Verbindung 61C (110 mg) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (85 mg) und K_2CO_3 wird 30 Minuten lang auf 200°C erwärmt. Danach wird die Reaktion mit H_2O (10 ml) verdünnt und mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und zur

Trockne abgedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um 60 mg der Titelverbindung (38%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,41–1,71 (m, 1H), 1,91–2,09 (m, 1H), 2,32–3,31 (m, 12H), 3,51–3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,52–5,95 (br, 1H), 6,41–6,51 (m, 1H), 6,52–6,68 (m, 2H), 6,83–6,95 (m, 1H), 7,82–7,95 (m, 2H).

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

[0303] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 61D anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (47%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,70–3,12 (m, 23H), 3,13–3,41 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,82–5,03 (m, 1H), 6,42–6,71 (m, 1H), 6,72–6,98 (m, 2H), 7,29–7,41 (m, 1H), 8,03–8,21 (m, 2H).

Beispiel 62

[0304] Die folgenden Verbindungen werden hergestellt, indem die Methodik verwendet wird, die in Beispiel 35 beschrieben ist, jedoch in einer parallelen Syntheseart unter Verwendung von Dichlormethan anstelle von Chloroform als Lösungsmittel und unter Verwendung des entsprechenden Basiskopfes anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Nach alkalisch machen und Verdünnen mit CH₂Cl₂ wird die wässrige Phase durch Filtrieren auf Festphasenextraktionskartuschen (SPE) entfernt. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von herkömmlicher Technik oder paralleler Flash-Chromatographie-Technik (QUAD3™ von Biotage) gereinigt (Eluent angegeben):

Beispiel 62A

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazin

Aus 1-(1-Ethyl-4-indolyl)-piperazin

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2.

¹H-NMR (δ): 0,80–1,88 (m, 14H), 1,89–2,11 (m, 1H), 2,21–2,95 (m, 9H), 2,96–3,42 (m, 4H), 4,11 (q, 2H), 4,99–5,30 (m, 1H), 6,35–6,61 (m, 2H), 6,95–7,32 (m, 7H).

[0305] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt erhalten:

- a) 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 62A-A)

[0306] Die Titelverbindung wird hergestellt wie in Beispiel 35A25-A beschrieben, unter Verwendung von Ethylbromid anstelle von Acetylchlorid.

- b) 1-(1-Ethyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 62A-B)

[0307] Die Titelverbindung wird hergestellt wie in Beispiel 35A25-B beschrieben unter Verwendung von Verbindung 62A-A anstelle von Verbindung 35A25-A.

¹H-NMR (δ): 1,42 (t, 3H), 3,12–3,33 (m, 8H), 4,15 (q, 2H), 4,99–5,30 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,99–7,20 (m, 3H).

Beispiel 62A1

1-(2-Brom-5-methoxybenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(2-Brom-5-methoxybenzyl)-piperazin (CA 2188484).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute 63%.

¹H-NMR (δ): 0,78–1,99 (m, 11H), 2,00–2,21 (m, 1H), 2,22–2,95 (m, 13H), 3,45–3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,92–5,21 (m, 1H), 6,61–6,75 (m, 1H), 6,98–7,24 (m, 5H), 7,31–7,48 (m, 1H).

Beispiel 62A2

1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-piperazin (US 5859014).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 65%.

¹H-NMR (δ): 0,79–3,42 (m, 25H), 3,87 (s, 3H); 4,88–5,38 (m, 1H), 6,71–6,97 (m, 3H), 7,04–7,31 (m, 4H).

Beispiel 62A3

1-(4-Chlor-2-ethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Aus 1-(4-Chlor-2-ethoxyphenyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 58%.

¹H-NMR (δ): 0,79–1,18 (m, 11H), 1,19–2,20 (m, 1H), 2,22–2,84 (m, 9H), 2,88–3,24 (m, 4H), 4,05 (q, 2H), 4,98–5,28 (m, 1H), 6,69–6,90 (m, 3H), 7,08–7,38 (m, 4H).

Beispiel 62A4

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-i-propoxyphe nyl)-piperazin

Aus 1-(4-Fluor-2-i-propoxyphe nyl)-piperazin (EP 102985).

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 8:2. Ausbeute: 58%.

¹H-NMR (δ): 0,78–1,92 (m, 16H), 1,93–2,17 (m, 2H), 2,18–2,76 (m, 9H), 2,77–3,34 (m, 4H), 4,48–4,62 (m, 1H), 5,03–5,28 (m, 1H), 6,49–6,63 (m, 2H), 6,78–6,84 (m, 1H), 7,05–7,30 (m, 4H).

Beispiel 62A5

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methyl-4-indolyl)-piperazin

Aus 1-(7-Methyl-4-indolyl)-piperazin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 54%.

¹H-NMR (δ): 0,81–1,82 (m, 11H), 1,83–2,04 (m, 1H), 2,34–2,99 (m, 12H), 3,00–3,42 (m, 4H), 5,01–5,31 (m, 1H), 6,41–6,61 (m, 2H), 6,83–7,93 (m, 1H), 7,05–7,34 (m, 5H), 8,06–8,27 (br, 1H).

[0308] Das Ausgangspiperazin wird wie folgt erhalten:

a) 4-Amino-7-methylindol (Verbindung 62A5-A)

[0309] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der Methodik wie in Beispiel 35A1 beschrieben unter Verwendung von 7-Methyl-4-nitroindol (J. Bergman et al, Tetrahedron, 46, 6085–6112 (1990)) anstelle von 2-Methyl-4-nitroindol. Ausbeute: 91%.

¹H-NMR (δ): 2,46 (s, 3H), 3,69–4,02 (br, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 8,01–8,13 (br, 1H).

b) 1-(7-Methyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 62A5-B)

[0310] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der Methodik wie in Beispiel 35A1 (Schritt b) beschrieben, unter Verwendung von Verbindung 62A5-A anstelle von Verbindung 35A1-A. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-2N methanolischer Ammoniak 9:1 gereinigt, um die Titelverbindung (60%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,47 (s, 3H), 2,99–3,35 (m, 9H), 6,45–6,52 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 8,03–8,18 (br, 1H).

Beispiel 62A6

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenoxy)-piperidin

Aus 4-(2-Methoxyphenoxy)-piperidin.

Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 6:4. Ausbeute: 48%.

¹H-NMR (δ): 0,75–3,43 (m, 25H), 3,81 (s, 3H), 4,08–4,32 (m, 1H), 5,06–5,22 (m, 1H), 6,81–7,00 (m, 4H), 7,11–7,28 (m, 4H).

Beispiel 63

1-[6-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0311] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 47 beschrieben ist, jedoch ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 51 anstelle der Verbindung aus Beispiel 34 und unter Verwendung von 5-Acetylthiophen-2-borsäure anstelle von Phenylborsäure. Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 3:7. Ausbeute: 48%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,25 (m, 12H), 2,55 (s, 3H), 2,25–3,20 (m, 13H), 3,80 (s, 3H), 4,85–5,40 (m, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,80–6,95 (m, 1H), 7,05–7,40 (m, 2H), 7,40–7,60 (m, 2H), 7,68 (d, 1H).

Beispiel 64

1-[1-Cyclohexancarbonyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0312] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, dass für die Verbindung aus Beispiel 47 beschrieben ist, jedoch ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 51 anstelle der Verbindung aus Beispiel 34 und unter Verwendung von 3,5-Dimethylisoxazol-4-borsäure anstelle von Phenylborsäure. Ausbeute: 48%.

¹H-NMR (δ): 0,70–2,25 (m, 12H), 2,30 und 2,43 (2s, 6H), 2,25–3,20 (m, 13H), 3,80 (s, 3H), 4,80–5,40 (m, 1H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,75–6,95 (m, 1H), 7,00–7,20 (m, 3H).

Beispiel 65

1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 65A)

[0313] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 7-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (US 4461896) anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure und 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-EtOAc 8:2 gereinigt, um die Titelverbindung (72%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,60–1,85 (m, 1H), 2,05–2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,60–3,40 (m, 7H), 3,65–4,05 (m, 7H), 4,20–4,35 (m, 1H), 6,50–6,75 (m, 4H), 6,80–7,20 (m, 2H).

b) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 65B)

[0314] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 65A. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 5:5 gereinigt, um die Titelverbindung (81%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,75 (m, 1H), 1,75–2,00 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,35–3,80 (m, 13H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (b, 1H), 6,30–6,50 (m, 2H), 6,50–6,70 (m, 2H), 6,80–6,95 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0315] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 65B anstelle von Verbindung 1B. Ausbeute: 100%.

¹H-NMR (δ): 0,80–3,30 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 5,08 (b, 1H), 6,50–6,65 (m, 2H), 6,75–7,15 (m, 4H).

Beispiel 66

1-(1-Cyclohexancarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) cis-1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 66A)

[0316] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1D (Schritt g) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von cis-4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (erhalten durch Hydrolyse mit wässriger NaOH in MeOH aus dem korrespondierenden Methylester (US 5616586)) anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure und 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (72%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,30–2,00 (m, 4H), 2,00–2,20 (m, 1H), 2,90–4,50 (m, 14H), 6,55–7,25 (m, 7H).

b) cis-1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 66B)

[0317] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 66A. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (77%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,20–2,00 (m, 5H), 2,30–3,75 (m, 12H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (b, 1H), 6,45–6,70 (m, 4H), 6,85–7,00 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).

c) cis-1-(1-Cyclohexancarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0318] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 66B anstelle von Verbindung 1B. Ausbeute: 100%.

¹H-NMR (δ): 0,80–3,30 (m, 27H), 3,80 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,50–6,65 (m, 2H), 6,75–6,90 (m, 1H), 7,00–7,35 (m, 4H).

Beispiel 67

1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 2,8-Dimethylchinolin (Verbindung 67A)

[0319] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 25A angegeben, jedoch unter Verwendung von 2-Methylanilin anstelle von 4-Trifluormethylanilin. Flash-Chromatographie: Petrolether-EtOAc 92:8. Ausbeute: 38%.

b) 8-Methyl-2-formylchinolin (Verbindung 67B)

[0320] Eine Suspension von SeO₂ (6,66 g) und Verbindung 67A (3,87 g) in EtOH (40 ml) wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft und das Rohprodukt mit 2N HCl (50 ml) und THF (200 ml) aufgenommen und eine Stunde gerührt. Danach wird die Mischung mit Wasser verdünnt, mit NaHCO₃ alkalisiert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und zur Trockne eingedampft, um die Titelverbindung hervorzubringen, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird. Ausbeute: 48%.

c) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(8-methylchinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 67C)

[0321] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der gleichen Methodik wie in Beispiel 35A beschrieben unter Verwendung von Verbindung 67B anstelle von Verbindung 35A-B und 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc

7:3 gereinigt. Ausbeute: 62%.

d) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 67D)

[0322] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 67C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (54%) zu ergeben.

e) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0323] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 67D, anstelle von Verbindung 1B und Rühren in Toluol am Rückfluss. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (80%) zu ergeben.

Beispiel 68A

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[0324] Zu einer Suspension von 2-Pyrrolcarbonsäure (0,109 g) in CH_2Cl_2 (1 ml) werden mit einer Spritze 2 ml einer 2,5 M Lösung aus Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 , nach 30 Minuten gefolgt von 0,020 ml DMF, zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung eingedampft ($t = 40^\circ \text{ C}$, $p = 77000$ Pascal). Um vollständige Entfernung von Oxalylchlorid sicherzustellen, wird das Verfahren des Abdampfens nach Zugabe von CH_2Cl_2 zweimal wiederholt. Der Rückstand wird in 1,85 ml CH_2Cl_2 gelöst und zu einer Suspension von Verbindung 1B (0,084 g) und 4 Äquivalente auf Polymer aufgebrachtes DIPEA zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren wird die Mischung filtriert, um das Polymer-getragene DIPEA zu entfernen und die so erhaltene Lösung wird über ein Kationenaustauscherharz (Mega Bond Elut[®], Bonded Phase SCX) filtriert, mit einer Lösung aus NH_3 in MeOH (etwa 3%) gewaschen, die gewünschte eluierte Fraktion eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 -MeOH 99,5:0,5 bis 90:10 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 440,3$.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz, δ): 1,60–1,75 (m, 1H), 2,15–2,34 (m, 2H), 2,40–2,78 (m, 7H), 3,02–3,17 (m, 4H), 4,85–4,96 (m, 1H), 5,65–5,73 (m, 1H), 5,88–5,94 (br, 1H), 6,31–6,38 (br, 1H), 6,40–6,45 (m, 1H), 6,81–6,86 (br, 1H), 6,90–7,15 (m, 5H), 7,19–7,24 (br, 1H), 7,25–7,31 (br, 1H), 10,92–11,03 (br, 1H), 11,73 (br, 1H).

[0325] Die folgenden Verbindungen werden in gleicher Art und Weise hergestellt unter Verwendung der geeigneten Carbonsäure anstelle von 2-Pyrrolcarbonsäure. Falls notwendig, wird nach der Filtration über das Harz eine weitere Reinigung durch Flash-Chromatographie ausgeführt (Eluent: CH_2Cl_2 -MeOH abgestuft von 99,5:0,5 bis 90:10). Die NMR-Spektren werden bei 400 MHz in DMSO aufgenommen.

Beispiel 68A1

1-[1-(4-Dimethylaminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 494,3$

¹H-NMR (δ): 1,73–1,85 (m, 1H), 2,15–2,34 (m, 2H), 2,45–2,82 (m, 7H), 2,88 (m, 6H), 3,09–3,17 (m, 4H), 4,73–4,85 (m, 1H), 6,31–6,38 (br, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,57–6,63 (m, 1H), 6,85–7,03 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,15–7,23 (br, 2H), 10,92–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A2

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazine

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 465,3$

Beispiel 68A3

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin.

$[M + H]^+ = 476,2$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,63–1,75 (m, 1H), 2,16–2,27 (m, 1H), 2,30–2,45 (m, 1H), 2,45–2,82 (m, 7H), 2,88 (m, 6H), 3,00–3,17 (m, 4H), 4,73–4,85 (m, 1H), 6,31–6,38 (br, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,57–6,63 (m, 1H), 6,85–7,03 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,15–7,23 (br, 2H), 10,92–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A4

1-[1-(2-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 485,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,51–1,70 (m, 1H), 2,20–2,83 (m, 9H), 2,92–3,16 (m, 4H), 5,04–5,16 (m, 1H), 6,26–6,44 (m, 2H), 6,71–7,60 (m, 11H), 10,92–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A5

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 485,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,61–1,77 (m, 1H), 2,13–2,26 (m, 1H), 2,29–2,81 (m, 8H), 2,97–3,17, (m, 4H), 4,71–4,88 (m, 1H), 6,31–6,35 (m, 1H), 6,37–6,47 (m, 1H), 6,56–6,69 (m, 1H), 6,86–7,08 (m, 4H), 7,15–7,31 (m, 4H), 7,33–7,38 (m, 2H), 10,94–11,01 (br, 1H).

Beispiel 68A6

1-[1-(3-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$(M + H)^+ = 485,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,65–1,76 (m, 1H), 2,17–2,30 (m, 1H), 2,32–2,84 (m, 8H), 3,01–3,16 (m, 4H), 4,74–4,81 (m, 1H), 6,56–6,41 (m, 2H), 6,67–6,78 (m, 1H), 6,86–7,09 (m, 4H), 7,16–7,35 (m, 4H), 7,39–7,49 (m, 2H), 10,95–11,04 (br, 1H).

Beispiel 68A7

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$(M + H)^+ = 495,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,66–1,82 (m, 1H), 2,16–2,86 (m, 9H), 3,01–3,19 (m, 4H), 4,72–4,88 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,31–6,49 (m, 2H), 6,66–6,84 (m, 4H), 6,92–7,12 (m, 4H), 7,18–7,32 (m, 2H), 10,94–11,02 (br, 1H).

Beispiel 68A8

1-(1-Cyclopropylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 415,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0,76–1,05 (m, 4H), 1,45–1,63 (m, 1H), 1,77–1,88 (m, 1H), 2,11–2,20 (m, 1H), 2,24–2,79 (m, 8H), 2,97–1,13 (m, 4H), 4,79–4,96 (m, 1H), 6,31–6,49 (m, 2H), 6,86–7,40 (m, 7H), 10,91–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A9

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 417,3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1,14 (d, 6H), 1,37–1,56 (m, 1H), 2,07–2,17 (m, 1H), 2,24–2,71 (m, 8H), 2,96–3,15 (m, 5H), 4,84–4,98 (m, 1H), 6,32–6,44 (m, 2H), 6,91–7,06 (m, 2H), 7,12–7,32 (m, 5H), 10,91–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A10

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 419,3$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 1,46–1,64 (m, 1H), 2,11–2,73 (m, 9H), 2,99–3,10 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,72–4,88 (m, 1H), 6,29–6,44 (m, 2H), 6,90–7,11 (m, 2H), 7,16–7,25 (m, 4H), 7,31–7,44 (m, 1H), 10,92–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A11

1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 429,3$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 0,21–0,04 (m, 1H), 0,03–0,11 (m, 1H), 0,25–0,45 (m, 2H), 0,84–0,95 (m, 1H), 1,41–1,58 (m, 1H), 2,06–2,35 (m, 4H), 2,42–2,70 (m, 7H), 3,00–3,14 (m, 4H), 4,81–5,02 (m, 1H), 6,31–6,49 (m, 2H), 6,88–7,02 (m, 2H), 7,11–7,34 (m, 5H), 10,91–11,00 (br, 1H).

Beispiel A6812

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 431,3$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 0,9 (s, 6H), 1,45–1,63 (m, 1H), 1,85–2,48 (m, 8H), 2,55–3,75 (m, 4H), 2,98–3,15 (m, 4H), 4,85–5,04 (m, 1H), 6,31–6,50 (m, 2H), 6,90–7,35 (m, 7H), 10,91–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A13

1-(2-Furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 441,3$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 1,66–1,82 (m, 1H), 2,20–2,33 (m, 2H), 2,51–2,80 (m, 7H), 2,90–3,15 (m, 4H), 4,75–4,88 (m, 1H), 6,23–6,61 (m, 4H), 6,81–7,15 (m, 5H), 7,11–7,27 (m, 2H), 7,60–6,70 (m, 1H), 10,94–11,02 (br, 1H).

Beispiel 68A14

1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 442,2$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 1,54–1,73 (m, 1H), 2,25–2,51 (m, 2H), 2,68–2,81 (m, 7H), 3,12–3,31 (m, 4H), 4,80–5,05 (m, 1H), 6,35–6,61 (m, 3H), 6,80–7,31 (m, 8H), 10,96–11,04 (br, 1H).

Beispiel A68A15

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 445,3$

Beispiel 68A16

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 445,3$

$^1\text{H-NMR} (\delta)$: 1,34–2,41 (m, 9H), 2,51–2,70 (m, 5H), 2,98–3,15 (m, 4H), 3,61–3,82 (m, 2H), 4,53–4,82 (m, 2H), 6,28–6,48 (m, 2H), 6,81–7,03 (m, 2H), 7,11–7,32 (m, 5H), 10,95–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A17

1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 445,4$

¹H-NMR (δ): 0,85 (s, 9H), 1,39–1,52 (m, 1H), 2,01–2,12 (m, 1H), 2,20–2,31 (m, 3H), 2,35–2,48 (m, 2H), 2,51–2,63 (m, 5H), 2,98–3,12 (m, 4H), 4,81–4,97 (m, 1H), 6,28–6,39 (m, 2H), 6,83–7,03 (m, 2H), 7,07–7,31 (m, 5H), 10,89–11,01 (br, 1H).

Beispiel 68A18

1-[1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)piperazin

[M + H]⁺ = 447,3

¹H-NMR (δ): 1,41–1,54 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,20–2,45 (m, 3H), 2,48–2,52 (m, 1H), 2,55–2,69 (m, 5H), 3,01–3,17 (m, 4H), 4,68–4,85 (m, 1H), 4,98–5,03 (m, 2H), 6,26–6,45 (m, 2H), 6,85–7,01 (m, 2H), 7,04–7,46 (m, 5H), 10,91–11,03 (br, 1H).

Beispiel 68A19

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 457,2

¹H-NMR (δ): 1,56–1,75 (m, 1H), 2,12–2,25 (m, 1H), 2,27–2,48 (m, 1H), 2,51–2,58 (m, 1H), 2,60–2,77 (m, 6H), 3,02–3,19 (m, 4H), 4,81–4,94 (m, 1H), 6,26–6,48 (m, 2H), 6,81–7,11 (m, 6H), 7,12–7,38 (m, 3H), 7,61–7,70 (m, 1H), 10,98–11,05 (br, 1H).

Beispiel 68A20

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 457,2

¹H-NMR (δ): 1,58–1,76 (m, 1H), 2,16–2,25 (m, 1H), 2,26–2,47 (m, 1H), 2,52–2,68 (m, 4H), 2,70–2,78 (m, 3H), 3,05–3,21 (m, 4H), 4,76–4,82 (m, 1H), 6,30–6,48 (m, 2H), 6,68–6,81 (m, 2H), 6,84–7,12 (m, 4H), 7,17–7,26 (m, 2H), 7,36–7,40 (m, 1H), 7,58–7,63 (m, 1H), 10,95–11,00 (br, 1H).

Beispiel 68A21

1-[1-(2-Cyclohexylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[M + H]⁺ = 471,3

Beispiel 68A22

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-trifluormethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 519,3

¹H-NMR (δ): 1,68–1,78 (m, 1H), 2,38–2,50 (m, 1H), 2,60–2,82 (m, 8H), 3,02–3,17 (m, 4H), 4,75–4,80 (m, 1H), 6,25–6,48 (m, 2H), 6,78–7,16 (m, 3H), 7,19–7,27 (m, 2H), 7,48–7,68 (m, 3H), 7,70–7,77 (m, 2H), 8,16–8,24 (m, 1H), 10,93–11,02 (br, 1H).

Beispiel 68A23

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-trifluormethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 519,3

¹H-NMR (δ): 1,60–1,78 (m, 1H), 2,18–2,35 (m, 1H), 2,40–2,51 (m, 1H), 2,61–2,71 (m, 4H), 2,76–2,81 (m, 3H), 3,03–3,17 (m, 4H), 4,77–4,91 (m, 1H), 6,26–6,50 (m, 2H), 6,87–7,13 (m, 5H), 7,18–7,26 (m, 2H), 7,49–7,52 (m, 2H), 7,65–7,73 (m, 2H), 10,95–11,02 (br, 1H).

Beispiel 68A24

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 479,3

¹H-NMR (δ): 1,35–1,53 (m, 1H), 2,05–2,37 (m, 4H), 2,51–2,69 (m, 5H), 2,71–2,90 (m, 4H), 2,93–3,15 (m, 4H), 4,73–4,97 (m, 1H), 6,31–6,48 (m, 2H), 6,90–7,35 (m, 12H), 10,90–11,00 (br, 1H).

Beispiel 68A25

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 481,2

Beispiel 68A26

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 481,2

¹H-NMR (δ): 1,68–1,87 (m, 1H), 2,17–2,25 (m, 1H), 2,27–2,41 (m, 1H), 2,53–2,69 (m, 4H), 2,71–2,77 (m, 3H), 3,04–3,14 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,75–4,85 (m, 1H), 6,28–6,49 (m, 2H), 6,58–6,76 (m, 1H), 6,77–6,80 (m, 2H), 6,81–6,89 (m, 2H), 6,90–7,00 (m, 2H), 7,19–7,26 (m, 4H), 10,98–11,05 (br, 1H).

Beispiel 68A27

1-[1-(4-Fluorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[M + H]⁺ = 483,3

¹H-NMR (δ): 1,35–1,51 (m, 1H), 2,07–2,39 (m, 3H), 2,52–2,69 (m, 4H), 2,98–3,17 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,59–3,83 (m, 2H), 4,79–4,93 (m, 1H), 6,27–6,43 (m, 2H), 6,87–7,36 (m, 11H), 10,93–11,01 (br, 1H).

Beispiel 68A28

1-[1-(2,6-Difluorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[M + H]⁺ = 487,2

¹H-NMR (δ): 1,47–1,62 (m, 1H), 2,20–2,28 (m, 1H), 2,29–2,48 (m, 1H), 2,53–2,68 (m, 3H), 2,70–2,77 (m, 4H), 3,03–3,15 (m, 4H), 5,02–5,11 (m, 1H), 6,30–6,45 (m, 2H), 6,75–6,81 (m, 1H), 6,82–7,11 (m, 4H), 7,12–7,31 (m, 5H), 10,94–11,00 (br, 1H).

Beispiel 68A29

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 495,2

¹H-NMR (δ): 1,45–1,58 (m, 1H), 2,15–2,31 (m, 2H), 2,52–2,73 (m, 3H), 3,03–3,15 (m, 4H), 3,61–3,73 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,81–4,50 (m, 1H), 6,29–6,48 (m, 2H), 6,76–7,04 (m, 5H), 7,10–7,28 (m, 6H), 10,94–10,99 (br, 1H).

Beispiel 68A30

1-[1-(4-Chlorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

[M + H]⁺ = 499,3

Beispiel 68A31

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-trifluormethylphenyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[M + H]⁺ = 533,3

Beispiel 68A32

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 452,3$

Beispiel 68A33

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 452,3$

Beispiel 68A34

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 452,3$

Beispiel 68A35

1-[1-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 470,3$

Beispiel 68A36

1-[1-(2,2-Dimethylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 431,3$

¹H-NMR (δ): 1,21 (s, 9H), 1,43–1,50 (m, 1H), 2,20–2,28 (m, 1H), 2,31–2,41 (m, 2H), 2,42–2,51 (m, 2H), 2,60–2,73 (m, 4H), 3,03–3,17 (m, 4H), 4,95–5,01 (m, 1H), 6,25–6,48 (m, 2H), 6,82–7,02 (m, 3H), 7,18–7,28 (m, 4H), 10,95–11,01 (br, 1H).

Beispiel 68A37

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-pyridyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 466,3$

Beispiel 68A38

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 500,3$

Beispiel 68A39

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(2-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]- piperazin

$[M + H]^+ = 471,2$

Beispiel 68A40

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 471.3$

Beispiel 68A41

1-(4-Indolyl)-4-[1-[3-(3-pyridylpropionyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 480,3$

Beispiel 68A42

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 481,3$

Beispiel 68A43

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-methoxyphenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 495,3$

Beispiel 68A44

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylmethoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 495,3$

Beispiel 68A45

1-[1-[2-(2-Chlorophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 499,2$

Beispiel 68A46

1-{1-[2-(N-Benzoyl-N-methyl)-aminoacetyl]}-1,2,3,4-tetrahydrochinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 522,3$

Beispiel 68A47

1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 504,3$

Beispiel 68A48

1-[1-[2-(4-Dimethylaminophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 508,3$

Beispiel 68A49

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 509,3$

Beispiel 68A50

1-[1-[2-(2-Chlorphenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 515,3$

Beispiel 68A51

1-[1-[2-(4-Chlorphenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 515,3$

Beispiel 68A52

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-morpholino-5-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 537,3$

Beispiel 68A53

1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 456,2$

Beispiel 68A54

1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-oxo-2-pyrrolidinylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 472,3$

Beispiel 68A55

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-piperidinosulfonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A56

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-morpholinosulfonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A57

1-(4-Indolyl)-4-{1-[1-(p-tolylsulfonyl)-3-pyrrolylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl}-piperazin

Beispiel 68A58

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-dimethylsulfamoyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 562$

Beispiel 68A59

1-(4-Indolyl)-4-(1-[2-methyl-5-(1-pyrrolidinylsulfamoyl)-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 588$

Beispiel 68A60

1-[(1-Adamantylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 68A61

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A62

1-(4-Indolyl)-1-[1-{4-phenoxybutanoyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A63

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-fluorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A64

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-trifluormethylphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A65

1-[1-(2-Bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 68A66

1-(4-Indolyl)-1-[1-(4-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A67

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A68

1-[1-(4-Hydroxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 68A69

1-[1-(4-Ethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 68A70

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 68A71

1-[1-[(N-Benzyl-N-methansulfonyl)-2-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 68A72

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(S)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 458,2$

Beispiel 68A73

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(R)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 458$

Beispiel 69

Allgemeines Verfahren:

[0326] Zu einer Lösung aus Verbindung 1B wird eine Lösung aus dem geeigneten Amin (1 äq.) in wasserfreiem THF (5 ml) zugegeben. Dann wird mit einer Spritze unter magnetischem Rühren bei Raumtemperatur in Stickstoffatmosphäre das Isocyanat selbst oder gelöst in etwa 1 ml wasserfreiem THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur oder am Rückfluss für 20–50 Stunden zur Reaktion gebracht, dann abfiltriert über ein kationisches Harz (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) und mit CH_2Cl_2 -MeOH 1:1 gewaschen, um die nichtalkalischen Verunreinigungen zu entfernen, gefolgt von einer 3%igen Lösung von NH_3 in MeOH, um die Titelprodukte zu erhalten. Falls notwendig, wird eine weitere Reinigung durch Flash-Chromatographie (Eluent: CH_2Cl_2 -MeOH abgestuft von 99,5:0,5 bis 90:10) durchgeführt.

[0327] Die folgenden Verbindungen werden gemäß dem oben genannten Verfahren hergestellt:

Beispiel 69A

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 480,2$$

Beispiel 69A1

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 480,2$$

Beispiel 69A2

1-[1-(4-Fluoranilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 484,3$$

Beispiel 69A3

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 480,3$$

Beispiel 69A4

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1S)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 494,4$$

Beispiel 69A5

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin (Diastereomer A)

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 494,4$$

Beispiel 69A6

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin (1:1 Diastereomeren-Mischung)

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 494,3$$

Beispiel 69A7

1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

 $[M + H]^+ = 432,3$

Beispiel 69A8

1-(4-Indolyl)-4-[1-methylaminothiocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

 $[M + H]^+ = 420,2$

Beispiel 69A9

1-(1-Benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 480,3$

Beispiel 69A10

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

 $[M + H]^+ = 494,3$

Beispiel 69A11

1-(4-Indolyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

 $[M + H]^+ = 460,3$

Beispiel 69A12

1-[1-(1,1-Dimethylethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 446,3$

Beispiel 69A13

1-(4-Indolyl)-4-[(4-methoxyphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 69A14

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylmethyldiaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 70

[0328] Sulfonylchlorid wird in 1,85 ml CH_2Cl_2 gelöst und zu einer Suspension aus Verbindung 1B und 4 äq. eines auf DIPEA aufgetragenen Polymeren zugegeben. Nach 18 Stunden Röhren wird die Mischung filtriert, um das auf DIPEA aufgetragene Polymer zu entfernen und die so erhaltene Lösung wird über ein kationisches Austauscherharz (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) filtriert, mit einer Lösung aus NH_3 in MeOH (etwa 3%) gewaschen und die gewünschte eluierte Fraktion eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH_2Cl_2 -MeOH abgestuft von 99,5:0,5 bis 90:10 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

[0329] Die folgenden Verbindungen werden gemäß dem oben genannten Verfahren hergestellt:

Beispiel 70A

1-(4-Indolyl)-4-[1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 487,2$

Beispiel 70A1

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 493,7$

Beispiel 70A2

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 70A3

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 70A4

1-[1-(4-Fluorophenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 70A5

1-[1-4-Cyanophenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 70A6

1-(4-Indolyl)-4-[1-benzylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 501,2$

Beispiel 71

[0330] Dieses Verfahren ist geeignet für die Acylierung der Verbindung 1B mit Säuren, die eine tert.-Butoxy-carbonyleinheit enthalten.

[0331] Zu einer Lösung aus Verbindung 1B (100 mg, 1 äq.), der entsprechenden Säure (1,5 äq.) und 4 DMAP (10,5 mg, 0,3 äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (5 ml), werden DCC (870 μl einer 1 M Lösung, 3 äq.) mit einer Spritze zugegeben und bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach mindestens 18 Stunden fällt der Dicyclohexylharnstoff als Nebenprodukt aus. Die Reaktionsmischung wird in MeOH gelöst und die Lösung wird über ein kationisches Harz (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) eluiert und mit einer Lösung aus NH_3 in MeOH (etwa 3%) gewaschen. Falls notwendig wird eine weitere Reinigung durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 -MeOH abgestuft von 99,5:0,5 bis 90:10) ausgeführt. Durch das oben genannte Verfahren werden die folgenden Beispiele 71 hergestellt.

Beispiel 71A

1-(1-tert.-Butoxycarbonylaminoacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 504,5$

Beispiel 71A1

1-[1-(3-tert.-Butoxycarbonylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 518,3$

Beispiel 71A2

1-[1-(1-tert.-Butoxycarbonyl-3-indolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 71A3

1-[1-(1-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 71A4

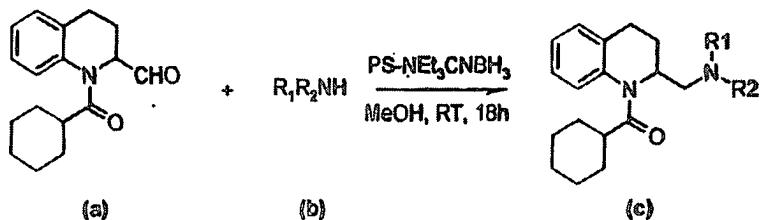
1-[1-(1-tert.-Butoxycarbonyl-2R-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 71A5

1-[1-(1-tert.-Butoxycarbonyl-2S-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin

Beispiel 72

Allgemeines Verfahren:



[0332] Eine Lösung aus dem entsprechenden Amin (1,2 äq.) in MeOH (1,5 ml) und eine Lösung aus Verbindung 35A-B (100 mg, 1 äq.) in MeOH (1,5 ml) werden nach und nach durch eine Spritze zu einem Polymer, das von NEt₃CNBH₃ getragen wird (317 mg, 2 äq., 2,32 mmol/g), unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Polymer, das auf NEt₃CNBH₃ aufgebracht ist, durch Filtration entfernt und das Filtrat wird über ein kationisches Austauscherharz (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) durch Waschen mit CH₂Cl₂ – MeOH 1:1 gereinigt, um die nichtakalischen Verunreinigungen zu entfernen. Dann wird mit einer 3%igen Lösung aus NH₃ in MeOH gewaschen, um die gewünschten Produkte zu erhalten. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und mit einem auf ein Polymer aufgebrachten NCO (250 mg, 1,51 mmol/g) aufgenommen. Nach zwei Stunden wird das Harz durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel eingedampft. Falls notwendig, wird eine weitere Reinigung durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂-MeOH abgestuft von 99:1 bis 90:10) ausgeführt.

[0333] Durch das oben genannte Verfahren werden die folgenden Verbindungen aus Beispiel 72 hergestellt.

Beispiel 72A

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(a-hydroxybenzyl)-piperidin

Beispiel 72A1

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperidin

Beispiel 72A2

2-(4-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

Beispiel 72A3

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidin

Beispiel 72A4

4-Benzoyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

Beispiel 72A5

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitrophenyl)-piperazin

Beispiel 72A6

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluormethyl-2-pyridyl)-piperazin

Beispiel 72A7

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-nitrophenyl)-piperazin

Beispiel 72A8

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-piperazin

Beispiel 72A9

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-cyano-2-pyridyl)-piperazin

Beispiel 72A10

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dichlorphenyl)-piperazin

Beispiel 72A11

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethylphenyl)-piperazin

Beispiel 72A12

1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A13

1-(2-Cyanophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A14

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4- (2,4-dimethoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 72A15

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylthiophenyl)-piperazin

Beispiel 72A16

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 72A17

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazin

Beispiel 72A18

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorphenyl)-piperazin

Beispiel 72A19

1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A20

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methyl-2-pyridyl)-piperazin

Beispiel 72A21

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methylphenyl)-piperazin

Beispiel 72A22

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-piperazin

Beispiel 72A23

1-(3-Chlorphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A24

1-(2-Chlorphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A25

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 72A26

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 436,2$

Beispiel 72A27

1-(4-Acetylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 460,2$

Beispiel 72A28

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 434,03$

Beispiel 72A29

1-(5-Chlor-2-methylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 466,2$

Beispiel 72A30

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 432$

Beispiel 72A31

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 531$

Beispiel 72A32

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-trifluormethyl-2-pyridyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 487$

Beispiel 72A33

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 521$

Beispiel 72A34

1-(5-Cyano-2-pyridyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 444$

Beispiel 72A35

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-chinolinyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 483,05$

Beispiel 72A36

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-benzylpiperidin

$[M + H]^+ = 431$

Beispiel 72A37

1-(Benzofuran-3-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 457$

Beispiel 72A38

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 435,2$

Beispiel 72A39

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluorphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 435,2$

Beispiel 72A40

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 435,2$

Beispiel 72A41

4-(4-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 451,2$

Beispiel 72A42

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 485,2$

Beispiel 72A43

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 485$

Beispiel 42A44

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[5-(2-furyl)-2H-3-pyrazolyl]-piperidin

$[M + H]^+ = 473$

Beispiel 72A45

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 447$

Beispiel 72A46

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 447$

Beispiel 72A47

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 463$

Beispiel 72A48

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-benzylureido-piperidin

$[M + H]^+ = 489,2$

Beispiel 72A49

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 461$

Beispiel 72A50

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 449$

Beispiel 72A51

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 485,2$

Beispiel 72A52

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-difluorphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 453,2$

Beispiel 72A53

4-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 469,2$

Beispiel 72A54

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 445,2$

Beispiel 72A55

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 431,2$

Beispiel 72A56

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 431,2$

Beispiel 72A57

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluor-2-methylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 449,2$

Beispiel 72A58

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-difluorophenyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 453,2$

Beispiel 72A59

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorophenyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 453,2$

Beispiel 72A60

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethylphenyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 445,2$

Beispiel 72A61

4-(3-Bromphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 495,1$

Beispiel 72A62

4-(2-Bromphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 495,1$

Beispiel 72A63

4-(4-Butoxyphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

 $[M + H]^+ = 489,2$

Beispiel 72A64

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 436,2$

Beispiel 72A65

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-2-pyridyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 453,1$

Beispiel 72A66

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dichlor-4-pyridyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 487,1$

Beispiel 72A67

1-(4-Aminophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

 $[M + H]^+ = 433,2$

Beispiel 72A68 4-(3-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 451,2$

Beispiel 72A69

4-(2-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 451,2$

Beispiel 72A70

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidin

$[M + H]^+ = 404,1$

Beispiel 72A71

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-pyrrolidin

$(M + H)^+ = 409,1$

Beispiel 72A72

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-phenylpyrrolidin

$[M + H]^+ = 403,2$

Beispiel 72A73

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidin

$[M + H]^+ = 463,2$

Beispiel 72A74

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidin

$(M + H)^+ = 404,1$

Beispiel 72A75

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-benzylpyrrolidin

$(M + H)^+ = 417,2$

Beispiel 72A76

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-piperazin

$[M + H]^+ = 478,2$

Beispiel 72A77

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-furyl)-pyrrolidin

$(M + H)^+ = 393,1$

Beispiel 72A78

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-pyrrolidin

$[M + H]^+ = 447,2$

Beispiel 72A7)

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-chlorphenyl)-pyrrolidin

$[M + H]^+ = 437,2$

Beispiel 72A80

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-indolyl)pyrrolidin

$[M + H]^+ = 442,2$

Beispiel 72A81

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-piperidin

$[M + H]^+ = 485,2$

Beispiel 72A82

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

$[M + H]^+ = 437,1$

Beispiel 72A83

1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-methylaminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

$[M + H]^+ = 435,2$

Beispiel 72A84

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-chlorphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

$[M + H]^+ = 441,1$

Beispiel 72A85

1-Cyclohexancarbonyl-1,2-{N-[2-(2-trifluormethoxyphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

$[M + H]^+ = 505,1$

Beispiel 72A86

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(4-indolyloxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

$[M + H]^+ = 446,2$

Beispiel 72A87

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(8-chinolyloxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

[M + H]⁺ = 458,1

Beispiel 72A88

1-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 72A89

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethyl-4-chinoliny)-piperazin

Beispiel 72A90

4-(1-Benzimidazolyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

Beispiel 72A91

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-piperidin

Beispiel 72A92

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dichlorphenyl)-piperidin

Beispiel 72A93

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyridyl)-piperazin

Beispiel 72A94

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-chinolyl)-piperazin

Beispiel 72A95

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-chinolyl)-piperazin

Beispiel 73

[0334] Die Verbindungen für dieses Beispiel werden hergestellt aus Verbindung 53B anstelle von Verbindung 1B, indem dem Acylierungs-/Sulfonylierungsverfahren gefolgt wird, wie in Beispiel 68A, 69 und 70 beschrieben.

Beispiel 73A

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethy]-piperazin

Beispiel 73A1

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethy]-piperazin

Beispiel 73A2

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A3

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 73A4

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A5

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A6

1-(1-Cyclohexylacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A7

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A8

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A9

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A10

1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A11

1-[1-(2-Chlorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A12

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A13

1-(1-Cycloheptancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A14

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 73A15

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-benzylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 73A16

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A17

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 73A18

1-[1-(4-Cyanophenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 73A19

1-[1-(4-Fluorphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74

[0335] Die Verbindungen dieses Beispiels werden hergestellt aus Verbindung 74A-B anstelle von Verbindung 1B, indem man den Acylierungs-/Sulfonylierungsverfahren folgt, wie in Beispiel 68A, 69 und 70 beschrieben. Verbindung 74A-B wird wie folgt hergestellt.

a) 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(2-chinolylmethyl)-piperazin (Verbindung 74A-A)

[0336] Verbindung 74A-A wird erhalten in der Art und Weise, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung (82%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 2,71–3,39 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 3,93–4,29 (m, 1H), 6,51–6,72 (m, 2H), 6,80–6,97 (m, 1H), 7,48–7,62 (m, 1H), 7,65–7,96 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

b) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 74A-B)

[0337] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, jedoch ausgehend von Verbindung 74A-A anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (74%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,49–1,70 (m; 1H), 1,77–2,01 (m; 1H), 2,31–3,27 (m; 12H), 3,36–3,62 (m; 1H), 3,82 (s, 3H), 4,57–4,89 (bs; 1H), 6,48–6,71 (m; 4H), 6,81–7,04 (m; 3H).

Beispiel 74A

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A1

1-(3,3-Dimethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyhenyl)-piperazin

Beispiel 74A2

1-(1-Cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74A3

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A4

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A5

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A6

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74A7

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74A8

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A9

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A10

1-(1-Cyclobutylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74A11

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A12

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 74A13

1-(1-Benzylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 74A14

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 74A15

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

Beispiel 75

[0338] Die Verbindungen dieses Beispiels werden aus Verbindung 21B anstelle von Verbindung 1B hergestellt, indem den Acylierungs-/Sulfonylierungsverfahren wie in Beispiel 68A, 69, 70 beschrieben, gefolgt wird.

Beispiel 75A

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A1

1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A2

1-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A3

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A4

1-[1-(2-Furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A5

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A6

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A7

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A8

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A9

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A10

1-(1-Cyclobutanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A11

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A12

1-(1-Isochinolinyl)-4-(1-phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A13

1-(1-Benzylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 75A14

1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 75A15

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin

Beispiel 76

[0339] Die Verbindungen dieses Beispiels werden hergestellt aus Verbindung 76A-B anstelle von Verbindung 1B, indem den Acylierungs-/Sulfonylierungsverfahren gefolgt wird, wie sie in Beispiel 78A, 69, 70 beschrieben sind. Verbindung 76A-B wird wie folgt hergestellt.

a) 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(2-chinolinylmethyl)-piperazin (Verbindung 76A-A)

[0340] Verbindung 74A-A wird erhalten in der Art und Weise, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung (82%) zu ergeben.

b) 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 6A-B)

[0341] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 76A-A anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (74%) zu ergeben.

Beispiel 76A

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A1

1-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

Beispiel 76A2

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A3

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A4

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A5

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Beispiel 76A6

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A7

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A8

1-(1-Cyclobutancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Beispiel 76A9

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A10

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 76A11

1-(1-Benzylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

Beispiel 76A12

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A13

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

Beispiel 76A14

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

Beispiel 76A15

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

Beispiel 76A16

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2,2-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 464,42$

Beispiel 76A17

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(1-trifluormethylcyclopropancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 502,27$

Beispiel 76A18

1-[1-(Bicyclo[2.2.2]oct-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

$[M + H]^+ = 502,40$

Beispiel 76A19

1-(1-Cyclopentancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

$[M + H]^+ = 462,33$

Beispiel 76A20

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-fluorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 488,30$

Beispiel 76A21

1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

$[M + H]^+ = 514,29$

Beispiel 76A22

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-phenylpropenoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 496,31$

Beispiel 76A23

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[3-(4-fluorophenyl)-propenoyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 514,34$

Beispiel 76A24

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methyl-2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 490,28$

Beispiel 76A25

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 460,28$

Beispiel 76A26

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 474,29$

Beispiel 76A27

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[5-methyl-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-furoyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 555,31$

Beispiel 76A28

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

$[M + H]^+ = 475,28$

Beispiel 76A29

1-[1-(4-Acetyl-2-pyrrolcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin

$[M + H]^+ = 501,32$

Beispiel 77

[0342] Die Verbindungen dieses Beispiels werden aus Verbindung 77A-B hergestellt, anstelle von Verbindung 1B, indem den Acylierungs-/Sulfonylierungsverfahren gefolgt wird, wie in Beispiel 68A, 69, 70 beschrieben. Die Verbindung 77A-B wird wie folgt hergestellt.

a) 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-chinolin (Verbindung 77A-A)

[0343] Verbindung 77A-A wird in der gleichen Art und Weise erhalten, wie für Verbindung 1C (Verfahren d) beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1-(2-Methylaminoethoxy)-2-methoxybenzol anstelle von 1-(4-Indolyl)-piperazin.

[0344] Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, um die

Titelverbindung (82%) zu ergeben.

b) 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 77A-B)

[0345] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 77A-A anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (54%) zu ergeben.

Beispiel 77A

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A1

1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A2

1-Cyclopropylacetyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A3

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A4

1-(2-Furoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A5

1-(4-Methoxybenzoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A6

1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A7

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A8

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A9

1-Cyclobutancarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A10

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A11

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A12

1-Benzylsulfonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A13

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 77A14

1-(t-Butylcarbamoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 78

1-(1-Cyclohexancarbonyl-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 1-Benzoyl-2-cyano-5-fluor-1,2-dihydrochinolin (Verbindung 78A)

[0346] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 32A beschrieben, jedoch ausgehend von 5-Fluorchinolin (WO 01/44247) anstelle von 6-Methylchinolin (46%).

¹H-NMR (δ): 6,13–6,22 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,79–7,02 (m, 2H), 7,18–7,37 (m, 7H).

b) 2-Carboxy-5-fluorchinolin (Verbindung 78B)

[0347] Verbindung 78B wird hergestellt in der gleichen Art und Weise wie für Verbindung 32B beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 78A anstelle von Verbindung 32A. Das Rohprodukt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt (54%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6,15–7,17 (br, 1H), 7,29–7,48 (m, 1H), 7,61–7,80 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

c) 2-Carboxy-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 78C)

[0348] Die Titelverbindung wird hergestellt wie für Verbindung 1B (Schritt e) beschrieben, ausgehend von Verbindung 78B anstelle von Verbindung 1D. Das Rohprodukt wird mit 37% HCl behandelt und mit MeCN (5 ml) aufgenommen, um nach Abkühlen auf 0°C und Filtration Verbindung 78C (62%) hervorzubringen.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1,87–2,08 (m, 2H), 2,34–2,52 (m, 1H), 2,61–2,78 (m, 1H), 3,86–4,06 (m, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,71–6,97 (m, 1H), 6,99–7,62 (br, 1H).

d) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylcarbonyl)-piperazin (Verbindung 78D)

[0349] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, dass für Verbindung 1D (Schritt e) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 78C anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (48%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,59–1,70 (m, 1H), 2,12–2,31 (m, 1H), 2,54–2,85 (m, 1H), 2,89–3,17 (m, 5H), 3,61–3,98 (m, 7H), 4,11–4,79 (m, 1H), 4,61–4,74 (br, 1H), 6,31–6,50 (m, 2H), 6,55–6,73 (m, 2H), 6,79–7,05 (m, 2H).

e) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin (Verbindung 78E)

[0350] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für Verbindung 1B (Schritt h) beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 78D anstelle von Verbindung 1D. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 55:45 gereinigt, um die Titelverbindung (73%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,67 (m, 1H), 1,81–2,04 (m, 1H), 2,39–2,94 (m, 8H), 3,32–3,52 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,70–4,91 (br, 1H), 6,24–6,41 (m, 2H), 6,54–6,68 (m, 2H), 6,70–6,99 (m, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0351] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben wurde, jedoch ausgehend von Verbindung 78E anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 7:3 gereinigt, um die Titelverbindung (88%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,77–2,02 (m, 11H), 2,08–2,48 (m, 4H), 2,51–3,06 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 4,96–5,17 (m, 1H), 6,51–6,67 (m, 2H), 6,74–7,03 (m, 2H), 7,09–7,19 (m, 2H).

Beispiel 79

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethansulfonyloxyphenyl)-piperazin.

Beispiel 80

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isoproyl-4-indolyl)-piperazin

a) 1-(1-Isopropyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 80A)

[0352] Die Verbindung wird hergestellt, wie in Beispiel 35A25-A und B beschrieben, unter Verwendung von Isopropylbromid anstelle von Acetylchlorid in Schritt a. Ausbeute: insgesamt 75%.

¹H-NMR (δ): 1,51 (d, 6H), 2,78–3,42 (m, 9H), 4,52–4,76 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,02–7,21 (m, 3H).

b) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazin

[0353] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der Methodik, wie sie in Beispiel 35 beschrieben wurde, unter Verwendung von Verbindung 35A-B und 1-(1-Isopropyl-4-indolyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Eluent: Petrolether-EtOAc 7:3. Ausbeute: 66%.

¹H-NMR (δ): 0,82–1,87 (m, 16H), 1,88–2,04 (m, 1H), 2,05–2,23 (m, 1H), 2,31–2,76 (m, 9H), 3,11–3,30 (m, 4H), 4,51–4,70 (m, 1H), 5,02–5,23 (m, 1H), 6,41–6,60 (m, 1H), 6,95–7,22 (m, 7H).

Beispiel 81

1-(6-tert.-Butoxycarbonylamino-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 6-tert.-Butoxycarbonylamino-2-methylchinolin (Verbindung 81A)

[0354] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der Methodik, wie sie für Verbindung 50B beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von 6-Amino-2-methylchinolin anstelle von Verbindung 50A. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-MeOH 9:1 gereinigt, um die Titelverbindung (85%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,53 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 6,63–6,75 (br, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,84–8,09 (m, 3H).

b) 6-tert.-Butoxycarbonylamino-2-formylchinolin (Verbindung 81B)

[0355] Zu einer Suspension aus SeO₂ (0,33 g) in Dioxan (10 ml) wird eine Lösung aus Verbindung 81A (0,5 g) in 10 ml des gleichen Lösungsmittels tropfenweise zugegeben und die erhaltene Mischung vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet (95%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1,50 (s, 9H), 7,78 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

c) 1-(6-tert.-Butoxycarbonylaminochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 81C)

[0356] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der gleichen Methodik, wie sie in Beispiel 35A beschrieben ist, unter Verwendung von Verbindung 81B anstelle von Verbindung 35A-B und 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-MeOH 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (57%).

¹H-NMR (δ): 1,50 (s, 9H), 2,82–3,31 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,78–4,21 (m, 2H), 6,50–6,62 (m, 2H), 6,63–6,78 (m, 1H), 6,80–6,92 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,70–7,89 (m, 1H), 7,91–8,21 (m, 3H).

d) 1-(6-tert.-Butoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 81D)

[0357] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für Verbindung 1B (Verfahren e) beschrieben, ausgehend von

Verbindung 81C anstelle von Verbindung 1C. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 1:1 gereinigt, um die Titelverbindung (65%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,40–1,68 (m, 10H), 1,81–1,99 (m, 1H), 2,42–2,61 (m, 3H), 2,62–2,87 (m, 4H), 2,88–3,15 (m, 4H), 3,31–3,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,08–6,20 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,47–6,55 (m, 2H), 6,81–6,95 (m, 2H), 7,02–7,08 (br, 1H).

f)

1-(6-tert.-Butoxycarbonylamino-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0358] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 81D anstelle von Verbindung 1B. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-EtOAc 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (80%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,78–1,95 (m, 20H), 1,96–2,19 (m, 1H), 2,20–2,75 (m, 9H), 2,76–3,08 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 5,02–5,22 (m, 1H), 6,40–6,51 (m, 1H), 6,52–6,68 (m, 2H), 6,75–6,85 (m, 1H), 6,97–7,19 (m, 2H), 7,30–7,41 (m, 1H).

Beispiel 82

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazin

a) 1-(1-Methoxymethyl-4-indolyl)-piperazin (Verbindung 82A)

[0359] Das Ausgangspiperazin wird hergestellt wie in Beispiel 35A25 A und B beschrieben, jedoch unter Verwendung von Methoxymethylchlorid anstelle von Acetylchlorid in Schritt A.

¹H-NMR (δ): 2,02–2,11 (br, 1H), 3,07–3,17 (m, 4H), 3,18–3,37 (m, 7H), 5,42 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,02–7,23 (m, 3H).

b) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazin

[0360] Die Titelverbindung wird hergestellt unter Verwendung der gleichen Methodik wie in Beispiel 35 beschrieben, unter Verwendung des Intermediats 35A-B und 1-(1-Methoxymethyl-4-indolyl)-piperazin anstelle von 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin.

Eluent: Petrolether-EtOAc 1:1. Ausbeute: 63%.

¹H-NMR (δ): 0,81–1,97 (m, 11H), 1,98–2,14 (m, 1H), 2,25–2,78 (m, 9H), 3,10–3,28 (m, 7H), 5,03–5,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,41–6,73 (m, 2H), 7,03–7,29 (m, 7H).

Beispiel 83

1-(1-Cyclohexancarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

a) 2-Brommethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Verbindung 83A)

[0361] Eine Mischung aus 0,24 g 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1527–1532, (1995)), 0,55 g CBr₄, 0,44 g Ph₃P und 3 ml CH₂Cl₂ werden bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Nach Abdampfen zur Trockne wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether-Ethylacetat 95:5) gereinigt, um die Titelverbindung (0,225 g, 69%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 1,35 (s, 3H), 1,70–1,90 (m, 1H), 1,90–2,10 (m, 1H), 2,70–2,85 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,00–5,85 (b, 1H), 6,55–6,80 (m, 2H), 6,95–7,10 (m, 2H).

b) 1-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazin (Verbindung 83B)

[0362] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem Verfahren gefolgt wird, das für die Verbindung 34D beschrieben ist, jedoch unter Verwendung von Verbindung 83A als Ausgangsmaterial anstelle von Verbindung 34C.

[0363] Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether-EtOAc 6:4) gereinigt, um die Titelver-

bindung hervorzubringen (74%).

¹H-NMR (δ): 1,20 (s, 3H), 1,40–1,90 (m, 2H), 2,30–3,50 (m, 11H), 3,50–3,90 (m, 4H), 4,15 (b, 0,6H), 6,25 (b, 0,4 H), 6,40–7,10 (m, 7H).

c) 1-(1-Cyclohexancarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0364] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 83B anstelle von Verbindung 1B. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Toluol-EtOAc 7:3, dann mit CH₂Cl₂, gereinigt, was die Titelverbindung (12%) hervorbringt.

¹H-NMR (δ): 0,80–3,00 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 6,50–6,65 (m, 2H), 6,65–6,85 (m, 2H), 7,00–7,20 (m, 3H).

Beispiel 84

1-(1-Cyclopentylcarbonyl-6-methyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0365] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 53B anstelle von Verbindung 1B und unter Verwendung von Cyclopentylcarbonylchlorid anstelle von Cyclohexylcarbonylchlorid. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 6:4 gereinigt, um die Titelverbindung (78%) hervorzubringen.

¹H-NMR (δ): 1,31–2,11 (m, 10H), 2,15–3,48 (m, 16H), 3,82 (s, 3H), 5,03–5,26 (m, 1H), 6,50–6,68 (m, 2H), 6,77–6,98 (m, 1H), 6,99–7,21 (m, 3H).

Beispiel 85

1-(6-Amino-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0366] Zu einer gekühlten Lösung der Verbindung aus Beispiel 81 (0,24 g) in MeOH (10 ml) werden 1,2 ml 1,8 N HCl in Diethylether zugegeben und die erhaltene Mischung am Rückfluss 5 Stunden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit wässriger NaHCO₃ alkaliert und mit CH₂Cl₂ (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit CH₂Cl₂-2N methanolischer Ammoniak 95:5 gereinigt, um die Titelverbindung (72%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,82–3,35 (m, 26H), 3,52–3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,07–5,29 (m, 1H), 6,45–6,68 (m, 3H), 6,81–7,25 (m, 3H).

Beispiel 86

[0367] Die folgenden Verbindungen wurden hergestellt unter Verwendung des Verfahrens, das für Beispiel 35A angegeben ist.

Beispiel 86A

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-piperazin

¹H-NMR (δ): 0,80–3,60 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,60–6,85 (m, 3H), 7,10–7,25 (m, 4H).

Beispiel 86A1

1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

¹H-NMR (δ): 0,80–2,80 (m, 25H), 3,45 (s, 2H), 5,05 (b, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,70–6,90 (m, 3H), 6,95–7,25 (m, 4H).

Beispiel 86A2

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A3

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-N-methylaminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A4

4-Cyano-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidin

Beispiel 86A5

4-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxypiperidin

Beispiel 86A6

4-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

Beispiel 86A7

4-Benzoylamino-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin

Beispiel 86A8

4-Acetyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidin

Beispiel 86A9

1-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 86A10

2-{N-[2-(3-Chlorphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A11

2-{N-[2-(4-Chlorphenoxy)-ethyl]-N-methylaminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A12

2-{N-Benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A13

1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A14

1-(4-Cyano-2-trifluormethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 86A15

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyanilino)-piperidin

Beispiel 86A16

1-(3H-1,2,3-Benzotriazol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 86A17

1-(1H-1,3-Benzodiazol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

Beispiel 86A18

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A19

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A20

1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-methyl-N-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Beispiel 86A21

4-Benzoyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)piperazin

Beispiel 86A22

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-3-oxo-4-phenylpiperazin

Beispiel 87

1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

[0368] Die Titelverbindung wird hergestellt, indem dem alternativen Acylierungsverfahren gefolgt wird, das für die Verbindung aus Beispiel 1 (Schritt f) beschrieben ist, jedoch ausgehend von Verbindung 74A-B anstelle von Verbindung 1B und unter Verwendung von Hexanoylchlorid anstelle von Cyclohexancarbonylchlorid. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie durch Eluieren mit Petrolether-Ethylacetat 65:35 gereinigt, um die Titelverbindung (75%) zu ergeben.

¹H-NMR (δ): 0,71–1,79 (m, 10H), 2,03–2,79 (m, 14H), 2,82–3,10 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 4,96–5,28 (m, 1H); 6,48–6,67 (m, 2H), 6,75–6,91 (m, 1H), 7,04–7,25 (m, 4H).

Beispiel 88

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-pentafluorpropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[0369] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Acylieren der Verbindung 76A-B mit Pentafluorpropionylchlorid.

Beispiel 89

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3,3-trifluorpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[0370] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Acylieren der Verbindung 76A-B mit 3,3,3-Trifluorpropionylchlorid.

Beispiel 90

(Z)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin

[0371] Die Titelverbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren wie in Beispiel 44 beschrieben, jedoch unter Verwendung von Verbindung 76A-B anstelle von Verbindung 1B.

Beispiel 91

1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin

[0372] Die Titelverbindung wird hergestellt gemäß dem Verfahren wie in Beispiel 78 beschrieben, jedoch ausgehend von 6-Fluorchinolin anstelle von 5-Fluorchinolin.

Beispiel 92

Radioligandenbindung an Rekombinante 5-HT_{1A}-Rezeptoren

A. Verfahren:

[0373] Genomischer Klon G-21, codierend für den Human-5HT_{1A}-serotonergischen Rezeptor, wird stabil in eine menschliche Zell-Linie (HeLa) transfiziert. HeLa-Zellen werden als Monolagen in Dulbecco's modifiziertem Adler-Medium (DMEM) wachsen lassen, enthaltend 10% foetales Rinderserum, Gentamicin (10 mg/ml) und 5% Kohlendioxid, bei 37°C. Die Zellen werden aus dem Wachstumskolben mit 95% Konfluenz mit einem Zellkratzer abgelöst und in kaltem 5 mM Tris- und 5 mM EDTA-Puffer (pH 7,4) lysiert. Die Homogenate werden bei 40.000 × g × 20 Minuten zentrifugiert und die Pellets werden in einer geringen Menge kaltem 5 mM Tris- und 5 mM EDTA-Puffer (pH 7,4) resuspendiert und sofort eingefroren und bei -70°C bis zur Verwendung aufbewahrt. Am Tag des Experiments werden die Zellmembranen in Inkubationspuffer resuspendiert: 50 mM Tris-HCl(pH 7,4), 2,5 mM MgCl₂, 10 mM Pargylin (Fargin et al., Nature 335, 358–360, 1988). Die Membranen werden in einem Endvolumen von 1 ml 30 Minuten bei 30°C mit 1 nM [³H]8-OH-DPAT in Abwesenheit oder in Gegenwart der Testverbindung inkubiert. Nichtspezifische Bindung wird in Gegenwart von 10 µM 5-HT bestimmt. Die Inkubierung wird durch Zugabe von kaltem Tris-HCl-Puffer und schneller Filtration durch einen mit 0,2%igem Polyethylenimin vorbehandelten Whatman-GF/B- oder Schleicher-&-Schuell-GF52-Filter beendet.

B: Ergebnisse

[0374] Die Affinität der getesteten Verbindungen für die Inhibierung von spezifischer Bindung des Radioliganden an 5HT_{1A}-Rezeptoren (IC₅₀) wird unter Verwendung des nichtlinearen Kurvenanpassungsprogramms Allfit ermittelt (De Lean et al., Am. J. Physiol. 235, E97–E102 (1978). Der IC₅₀-Wert wird durch die Gleichung von Cheng & Prusoff (Cheng Y. C., Prusoff W. H., Biochem., Pharmacol. 22, 3099–3108 (1973)) in eine Affinitätskonstante (Ki) umgewandelt. Die in Tabelle 1 gezeigten Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten erfindungsgemäßigen Verbindungen eine hohe Affinität für den 5-HT_{1A}-Rezeptor haben.

Tabelle 1

Bindungsaaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
1	3,3
1 (+)	. 0,2
2	0,3
3	8,4
4	0,7
5	10,7
7	31,2
8	10,3
9	9,6
11	40,8
12	47,5
14	82,0
15	8,9
18	2,8
20	38,6
24A	12,9
24A1	2,6
24A3	5,4
24A4	9,3
26	47,9
31	12,8
32	2,8
33	47,7
34	18,9
35A9	39,6
35A12	9,5
35A13	4,0
35A18	3,0
35A19	5,2
35A21	18,2
35A23	3,1
35A24	11,6
35A25	10,1
35A26	3,1

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Bindungsaaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
35A29	31,1
35A32	20,0
35A34	12,3
35A35	6,2
35A36	2,4
36	15,6
38	17,3
43	5,0
44	30,0
46	11,2
48	17,7
50	41,0
53	24,2
54	51,0
55	2,4
56	3,6
57	2,3
59	45,7
60A	10,1
60A1	8,1
60A4	18,5
60A8	12,2
60A9	6,5
60A10	31,6
60A11	10,6
62°	43,4
62A2	15,6
62A3	5,7
62A5	31,2
63	42,9
64	23,9
67	29,4
68A	9,2
68A1	23,9
68A2	13,9
68A3	7,1
68A4	4,7
68A5	4,0

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Bindungsaaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
68A6	14,2
68A9	24,6
68A11	6,8
68A12	2,6
68A13	5,3
68A19	4,1
68A20	30,7
68A23	42,8
68A24	32,9
68A28	34,4
68A30	23,8
68A31	41,8
68A32	19,4
68A33	13,3
68A34	24,9
68A36	10,7
68A38	24,4
68A39	6,8
68A40	7,5
68A41	49,1
68A42	19,8
68A43	42,7
68A44	20,7
68A45	8,6
68A46	34,9
68A47	17,1
68A49	18,7
68A50	27,3
68A51	15,6
68A52	18,3
68A54	41,4
68A55	14,3
68A56	26,8
68A57	33,0
68A59	46,5
68A61	19,7
68A63	8,7
68A64	13,4

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Bindungsaaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
68A66	19,6
68A67	9,1
68A68	7,5
68A69	4,2
68A70	5,3
58A71	23,5
68A73	17,9
68A74	41,4
69A	7,3
69A1	17,5
69A2	24,0
69A3	9,3
69A5	15,7
69A7	36,0
69A8	39,5
69A9	25,5
69A10	13,5
69A11	10,4
69A12	2,1
69A13	21,3
70A	7,8
70A1	18,8
70A2	18,8
70A3	15,2
70A4	20,9
70A5	40,3
70A6	4,7
71A	35,7
71A1	15,2
71A2	92,0
71A3	40,6
71A4	45,9
71A5	45,0
72A3	47,2
72A6	3,2
72A7	4,6
72A8	31,6
72A11	7,7

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Bindungsaaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
72A13	7,8
72A17	38,5
72A18	11
72A20	5,4
72A23	24,6
72A25	15,3
72A26	19,6
72A29	28,1
72A30	10,9
72A39	39,1
72A40	19,8
72A51	15,0
72A53	6,1
72A56	10,1
72A57	6,4
72A65	15,5
72A66	10,2
72A68	38,6
72A69	3,9
72A81	25,5
72A84	15,7
72A85	3,6
72A86	4,3
72A87	3,9
72A89	34,7
72A93	7,8
72A94	10,0
73A6	18,1
73A13	8,1
74A	17,6
74A1	2,0
74A5	2,0
74A8	5,9
74A9	38,3
75A	3,2
75A2	10,1
75A3	14,0
75A4	14,6

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Bindungsaffinität für 5HT_{1A}-Rezeptoren

Daten sind als Ki (nM) ausgedrückt

Verbindung	Affinität
75A5	2,6
75A6	4,3
75A7	5,4
75A8	17,0
75A9	16,1
75A10	26,4
75A11	17,1
75A15	27,7
76A1	5,4
76A2	5,1
76A3	5,0
76A4	3,9
76A5	12,4
76A6	5,5
76A7	8,5
76A8	19,2
76A10	21,5
76A11	4,5
76A12	8,0
76A13	2,3
76A15	8,1
77A1	24,2
77A5	13,1
79	4,5
85	41,2
86°	18,2

Beispiel 93:

[0375] Wirkungen auf rhythmische Blasenentleerungskontraktionen, induziert durch Blasenfüllung bei anästhetisierten Ratten

A. Verfahren:

[0376] Weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 225–275 g (Crl: CDo, Br, Charles River Italia) werden verwendet. Die Tiere werden mit freiem Zugang zu Futter und Wasser untergebracht und unter einem erzwungenen, alle 12 Stunden wechselnden, Licht-Dunkel-Zyklus bei 22–24°C für zumindest eine Woche, mit Ausnahme während des Experiments, gehalten. Die Aktivität der rhythmischen Blasenentleerungskontraktionen wird gemäß dem Verfahren von Dray (Dray J., Pharmacol. Methods, 13: 157, 1985) bewertet, mit einigen Modifikationen gemäß Guarneri (Guarneri, Pharmacol. Res. 27: 173, 1993). Kurz gesagt, die Ratten werden durch subkutane Injektion von 1,25 g/kg (5 ml/kg) Urethan anästhesiert, wonach die Urinblase über die Harnröhre unter Verwendung eines PE 50-Polyethylen-schlauches, gefüllt mit physiologischer Kochsalzlösung, katherisiert wird. Der Katheter wird mit einer Ligatur um die äußere Harnröhrenöffnung herum an dieser Stelle festgebunden und an einen konventionellen Druckübertrager (Statham P23 ID/P23 XL) angeschlossen. Der intravesikale Druck wird auf einem Diagrammaufzeichnungsgerät (Battaglia Rangoni KV 135 mit DCI/TI-Verstärker) kontinuierlich angezeigt. Die Blase wird dann über den Messkatheter durch inkrementelle Volumina mit warmer (37°C) Salzlösung gefüllt, bis reflexive Blasenentleerungskontraktionen auftreten (üblicherweise

0,8–1,5 ml). Für die intravenöse Injektion von bioaktiven Verbindungen wird ein PE 50-Polyethylenschlauch, gefüllt mit physiologischer Kochsalzlösung, in die Halsvene eingesetzt.

[0377] Aus dem Cystometrogramm wird die Anzahl der Kontraktionen, aufgenommen 15 Minuten vor (Basalwerte) und nach der Behandlung, sowie die mittlere Amplitude dieser Kontraktionen (mittlere Höhe der Peaks in mmHg) bewertet.

[0378] Da die meisten Verbindungen einen Effekt erzeugen, der relativ schnell entsteht und zu einer vollständigen Einstellung der Blasenkontraktionen führt, wird die Bioaktivität in geeigneter Weise durch die Messung der Dauer der Blasenstilllegung (d.h. der Länge der Zeit, während der keine Kontraktionen auftreten) bewertet. Die Anzahl der getesteten Tiere, die eine Reduzierung der Anzahl der Kontraktionen von mehr als 30% gegenüber den in der Basalperiode beobachteten zeigt, wird ebenfalls aufgenommen.

[0379] Um die Potenz der getesteten Verbindungen für die Inhibierung der Blasenentleerungskontraktionen zu vergleichen, werden gleichwirksame Dosierungen, die zum Verschwinden von Kontraktionen für eine Zeit von 10 Minuten ($ED_{10\text{min}}$) führen, unter Verwendung des Verfahrens des kleinsten Quadrates durch lineare Regression berechnet. Die extrapolierten Dosierungen, die eine Reduktion in der Zahl der Kontraktionen von mehr als 30% in 50% der behandelten Ratten (ED_{50}) erzeugen, werden durch das Verfahren von Bliss (Bliss C. I., Quart. J. Pharm. Pharmacol. 11, 192–216, 1938) ausgewertet.

B. Ergebnisse

[0380] Die schnelle Dehnung der Urinblase in den Urethan-anästhesierten Ratten erzeugt eine Serie von rhythmischen Blasenentleerungskontraktionen, deren Charakteristika bereits beschrieben sind (Maggi et al., Brain Res. 380: 83, 1986; Maggi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 230: 500, 1984).

[0381] Die Häufigkeit dieser Kontraktionen ist verknüpft mit dem sensorisch aufsteigenden Arm des Blasenentleerungsreflexes und mit der Intaktheit des Blasenentleerungszentrums, während ihre Amplitude von der Funktion des reflektorisch absteigenden Arms abhängt. In diesem Modellsystem bewirken Verbindungen, die hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem (wie z.B. Morphin) wirken, eine Blockierung bei der Entleerungskontraktion, wohingegen Medikamente, die auf der Ebene des Detrusormuskels wirken, wie z.B. Oxybutynin, die Amplitude der Blasenkontraktionen verringern.

[0382] Die nach Verabreichung der Verbindungen gemäß Stand der Technik und der erfindungsgemäßen Verbindungen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

[0383] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind eindeutig überlegen gegenüber den Referenzstandards, insbesondere in Bezug auf die ED_{50} -Werte, die Indikatoren für die Urinierungshäufigkeit sind.

[0384] Oxybutynin alleine verringert die Amplitude der Kontraktionen in einer dosisabhängigen Art und Weise mit einem ED_{50} -Wert (die extrapolierte Dosis, die eine 30%ige Reduktion der Amplitude der Kontraktionen bei 50% der behandelten Ratten erzeugt) von 240 µg/kg. Das heißt, Oxybutynin bewirkt keine Beendigung der Blasenkontraktionen. Diese Amplituden-reduzierende Wirkungscharakteristik von Oxybutynin, die möglicherweise eine geringere Blasenkontrahierbarkeit bewirken kann und die unerwünschte Zurückhaltung von Resturin in der Blase nach Harnentleerung ist nicht charakteristisch für die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Tabelle 2

Wirkungen auf die rhythmischen Blasenentleerungskontraktionen nach intravenöser Verabreichung

[0385] Die Daten repräsentieren die $ED_{10\text{min}}$ -Werte (die extrapolierte Dosis, die 10 Minuten des Verschwindens der Kontraktionen hervorruft), die ED_{50} -Werte (die extrapolierten Dosierungen der Abnahme der Anzahl der Kontraktionen > 30% bei 50% der behandelten Ratten hervorruft) (Frequenz), sowie die ED_{50} -Werte (die extrapolierten Dosen, die eine 30%ige Reduzierung der Amplitude der Kontraktionen bei 50% der behandelten Ratten hervorruft) (Amplitude).

Verbindung	ED_{10min} µg/kg	ED₅₀ (Frequenz) µg/kg	ED₅₀ (Amplitude) µg/kg
Beispiel 1	107	64	n.a.
Beispiel (+)-1	72	24	n.a.
Beispiel 2	383	172	n.a.
Beispiel 3	80	20	n.a.
Flavoxat	>10000	2648	n.a.
Oxybutynin	7700	>10000	240

n.a. = nicht aktiv; keine signifikante Reduktion der Höhe des Peaks

Beispiel 94

Wirkung nach oraler Verabreichung auf cystometrische Parameter bei Ratten, die bei Bewusstsein sind

A. Verfahren:

[0386] Männliche Sprague-Dawley-Ratten [Crl: CD° (SD) BR] von 300–400 g, zur Verfügung gestellt von Charles River Italien, werden verwendet. Die Tiere werden mit freiem Zugang zu Futter und Wasser und mit Ausnahme während des Experimentes unter einem erzwungenen 12-Stunden-Licht/12-Stunden-Dunkel-Zyklus bei 22–24°C Temperatur gehalten. Um die urodynamischen Parameter bei Ratten, die bei Bewusstsein sind, zu quantifizieren, werden cystometrographische Studien gemäß dem zuvor aufgeführten Verfahren (Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24: 175, 1991) ausgeführt.

[0387] Kurz gesagt werden die Ratten durch intraperitoneale Verabreichung von 3 ml/kg einer Equithensin-Lösung (Pentobarbital 30 mg/kg und Chloralhydrat 125 mg/kg) anästhesiert und in Rückenlage gebracht. Ein etwa 10 mm langer Schnitt wird in der Mitte in der rasierten und gereinigten Abdomenwand angebracht. Die Urinblase wird vorsichtig von anhaftendem Gewebe befreit, geleert und dann durch einen Schnitt in den Blasenkörper, der mit Seidenfaden permanent zugenäht wird, unter Verwendung einer Polyethylenkanüle (0,58 mm Innendurchmesser, 0,96 mm Außendurchmesser) kanüliert. Die Kanüle wird über einen subkutanen Tunnel in den retroskapularen Bereich nach außen verlegt, wo sie an einem Plastikadapter befestigt wird, um das Risiko des Entfernen durch das Tier zu vermeiden. Zum Testen der Drogen werden die Ratten einen Tag nach der Implantation verwendet.

[0388] Am Tag des Experiments werden die Ratten in modifizierte Bollmankäfige gebracht, d.h. einengende Käfige, die groß genug sind, um den Ratten eine normale kauernde Stellung zu ermöglichen, aber eng genug, um ein Herumdrehen zu verhindern. Nach einer Stabilisationszeit von etwa 20 Minuten wird das freie Ende der Blasenkanüle über einen T-förmigen Schlauch an einen Druckübertrager (Statham P23XL) und an eine peristaltische Pumpe (Gilson minipuls 2) zur kontinuierlichen Infusion einer warmen (37°C) Kochsalzlösung mit einer konstanten Rate von 0,1 ml/Minute in die Urinblase angeschlossen. Das intraluminale Drucksignal während der Infusion der Salzlösung in die Blase wird kontinuierlich von einem Polygraph (Rectigraph-8K San-ei mit BM614/2-Verstärker von Biomedica Mangoni) aufgenommen und aus dem Cystometrogramm werden zwei urodynamische Parameter berechnet: die Blasenvolumenkapazität (BVC) und der Harndrangdruck (MP). BVC (in ml) ist definiert als das Volumen der in die Blase eingebrachten Salzlösung, die notwendig ist, um die Detrusorkontraktion, gefolgt von Harnlassen, zu induzieren. MP (in mmHg) ist definiert als der maximale intravesikale Druck, der durch Kontraktion während des Harnlassens ausgeübt wird. Die Basis-BVD- und -MP-Werte werden berechnet als Mittelwerte der in den Cystometrogrammen aufgenommenen Werte während einer anfänglichen Zeitspanne von 30–60 Minuten. An diesem Punkt der Probenanordnung wird die Infusion unterbrochen und die Testverbindungen oral durch einen Magenschlauch verabreicht. Die Blaseninfusion wird wieder aufgenommen und die Änderungen in BVC und MP werden aus den Mittelwerten berechnet, die in den Cystometrogrammen während 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden nach Behandlung beobachtet werden. Die Verbindungen werden in einem Volumen von 2 ml/kg verabreicht und Gruppen von Kontrolltieren erhalten die gleiche Menge

Trägersubstanz (0,5% Methocel in Wasser) oral.

Statistische Analyse:

[0389] Alle Daten werden ausgedrückt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Zeitablaufsdaten werden durch S.A.S./STAT-Software, Version 6.12, analysiert. Der Unterschied zwischen dem Effekt der Behandlung mit Trägerstoff und mit aktivem Wirkstoff wird berechnet durch: allgemeines lineares Modellverfahren – wiederholte Messanalyse der Varianz: eindimensionale Untersuchung der Hypothese für innerhalb der Haupteffekte – Analyse der Varianz der Kontrastvariablen. In den Figuren werden die Daten als %-Änderungen gegen die Basiswerte angegeben.

B. Ergebnisse:

[0390] Der Zeitablauf der Wirkungen der Verabreichungsdosen der getesteten Verbindungen ist in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt. Die Verbindung aus Beispiel 1, verabreicht zu 3 mg/kg p.o., erweist sich als wirksam bei der Erhöhung der Blasenvolumenkapazität ohne signifikante Effekte auf den Blasenentleerungsdruck ([Fig. 1](#)).

[0391] Im Gegensatz dazu verursacht die orale Verabreichung von 3 mg/kg Oxybutynin eine leichte, nicht signifikante Erhöhung von BVC im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus reduziert diese Dosis stark die Blasenentleerungsdruckwerte und die Unterschiede von den Kontrolltieren waren jederzeit statistisch signifikant ([Fig. 2](#)).

Beispiel 95

Inhibierung von Stereotypie (rhythmische Vorderpfotenbehandlung), induziert durch 8-OH-DPAT bei Ratten (post-synaptischer Antagonismus)

A. Verfahren:

[0392] Der inhibierende Effekt von 5-HT_{1A}-Rezeptor-Antagonisten auf stereotypische Vorderpfotenbehandlung, induziert bei Ratten durch subkutane Injektion von 8-OH-DPAT, wird durch das Verfahren durch Tricklebank (Tricklebank et al., Eur. J. Pharmacol. 117: 15, 1985) mit geringen Modifikationen wie unten beschrieben, ausgewertet.

[0393] Männliche Sprague-Dawley-Ratten [Crl: CD° (SD) BR] mit einem Gewicht von 150–175 g von Charles River Italia werden verwendet. Die Tiere werden mit freiem Zugang zu Futter und Wasser unter erzwungenem 12-Stunden-Licht-/12-Stunden-Dunkelheit-Zyklus bei 22–24°C Temperatur gehalten. Am Tag des Experiments werden die Ratten 10–15 Minuten vor der Verabreichung der Trägersubstanz oder der zu testenden Verbindungen einzeln in klare Plastikcontainer gebracht. Zur Bewertung der antagonistischen Aktivität nach oraler Verabreichung werden die Verbindungen 0,5, 1, und 4 Stunden vor der Induktion der Stereotypie durch 8-OH-DPAT (1 mg/kg subkutan) verabreicht. Die Beobachtungsperioden dauern 30 Sekunden und beginnen 3 Minuten nach der 8-OH-DPAT Behandlung und werden alle drei Minuten über einen Zeitraum von 15 Minuten wiederholt.

[0394] Das Auftreten des Symptoms, induziert durch post-synaptische Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren, wird notiert und die Intensität unter Verwendung einer Intensitätsskala, wobei 0 = abwesend, 1 = fragwürdig, 2 = vorhanden und 3 = intensiv bedeutet, bewertet. Die Verhaltensbewertungen für die behandelten Ratten werden über die Beobachtungszeit (5 Beobachtungszeiträume) angesammelt und als Mittelwerte von 4 Ratten/Dosis ausgedrückt. Änderungen in den Mittelwerten der behandelten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe (Trägerstoff), ausgedrückt als % Inhibierung, wird verwendet, um die antagonistische Aktivität zu quantifizieren.

B. Ergebnisse:

[0395] Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung aus Beispiel 1 nach oraler Verabreichung einer Dosis von 1 mg/kg signifikante und lang anhaltende synaptische 5-HT_{1A}-Rezeptor-antagonistische Aktivität zeigt. Die nach oraler Verabreichung von 1 mg/kg der Enantiomeren aus Beispiel 1 erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 ebenfalls eingetragen. Das (+)-Enantiomer zeigt signifikante und vollständige Verhinderung des Symptoms für bis zu 4 Stunden nach Verabreichung, wohingegen die gleiche Dosis des (-)-Enantiomeren frei von Aktivität ist. Auch die anderen getesteten Verbindungen zeigen nach

oraler Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg signifikante und lang anhaltende, post-synaptische 5-HT_{1A}-Rezeptor-antagonistische Aktivität.

Tabelle 3

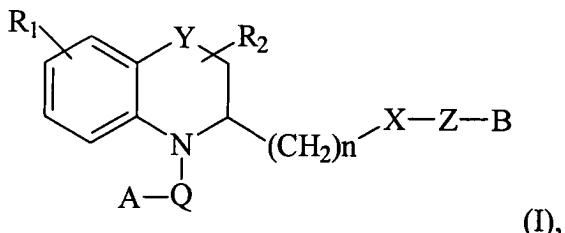
Inhibierung der Vorderpfotenbehandlung, induziert durch 8-OH-DPAT bei Ratten (post-synaptischer Antagonismus)

Verbindung	Dosis (mg/kg p.o)	% Inhibierung der Vorderpfotenbehandlung		
		0,5 h	1 h	4 h
Beispiel 1	1	91	91	96
Beispiel (+) 1	1	100	100	98
Beispiel (-) 1	1	19	5	9
18	10	98	92	92
24A1	10	100	100	100
24A3	10	100	93	100
35A13	10	n. t.	95	100

n.t. = nicht getestet

Patentansprüche

1. Verbindung mit der allgemeinen Formel I



wobei

R₁ für einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Wasserstoff- und Halogenatomen und Hydroxy-, Alkyl-, Haloalkyl-, Alkoxy-, Haloalkoxy-, Nitro-, Phenyl-, substituierten Phenylgruppen, heterocyclischen Gruppen, substituierten heterocyclischen Gruppen und NR₃R₄- Gruppen steht, wobei jedes von R₃ und R₄ unabhängig für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Acyl- oder Alcoxycarbonylgruppe steht,

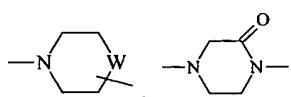
R₂ für ein oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Wasserstoffatomen und Alkylgruppen steht,

Y für eine CH₂- Gruppe oder eine Bindung steht,

Q für eine Carbonyl- Thiocabonyl oder Sulphonylgruppe steht,

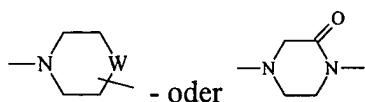
A für eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, oder Arylalkylaminogruppe oder eine heterocyclische Gruppe, die jeweils gegebenenfalls substituiert sein kann, steht, n 1 oder 2 ist,

X für einen Aminorest, ausgewählt aus



und -N(R₅)-CH₂- steht, wobei R₅ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Benzylgruppe steht und W für eine Bindung, ein Stickstoffatom oder eine CH, CH₂, C(CN), C(OH) oder C(COCH₃)- Gruppe steht (wenn W für ein Stickstoffatom oder eine CH, C(CN), C(OH) oder C(COCH₃)- Gruppe steht; ist die Gruppe Z-B an das W-Ringatom gebunden;

Wenn X für eine aus



-Gruppe steht, steht Z für eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, oder eine CH₂CH₂CH₂CO, CHOH, OCH₂NH, NHCO oder NHCONHCH₂- Gruppe, wenn X für eine -N(R₅)-CH₂-Gruppe steht, steht Z für eine CH₂CH₂ oder CH₂O Gruppe oder Z und B zusammen stehen für eine 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl Gruppe und

ausgenommen des zuvor gesagten steht B für eine monozyklische oder bizyklische Arylgruppe oder ein monozyklischer oder bizyklischer Heterozyklus, wobei jeder dieser gegebenenfalls substituiert sein kann oder ein Enantiomer, Diastereomer, N-Oxid, eine kristalline Form, ein Hydrat, Solvat oder pharmazeutisch akzeptables Salz einer solchen Verbindung.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ für ein Wasserstoffatom steht.
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ für ein Wasserstoffatom steht.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Y für eine CH₂- Gruppe steht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Q für eine Carbonylgruppe steht.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass n 1 ist.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass X für eine 1,4-Piperazin-di-yl- Gruppe steht.
8. Verbindung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Z für eine Bindung steht.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Cyclohexylgruppe steht.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass B für eine monozyklische Arylgruppe oder einen bizyklischen Heterozyklus steht, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert sein kann.
11. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass B für eine 4-Indolyl- oder 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-ylgruppe steht.
12. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass B für eine Phenylgruppe steht, die mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Fluor- und Chloratomen, Methoxy- Trifluormethoxy und 2,2,2-Trifluorethoxygruppen substituiert ist.
13. Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass B für eine 2-Methoxyphenyl- oder 4-Fluor-2-methoxyphenylgruppe steht.
14. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine der Folgenden ist:
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 (+)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 (-)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-[2-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin,
 1-[1-(2-Ethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin,
 1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin,
 1-[1-(3-Benzylxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-phenyl]-piperazin,

zin,

1-[1-(3-Benzylxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-piperazin,
 1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Isopropoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(4-Morpholincarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Ethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidin,
 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(2-Ethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohex-3-enylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cycloheptancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclopentancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin
 1-(4-Indolyl)-4-(1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(3-aminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(3-Dimethylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-(1-anilincarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-(1-pyrrolidincarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dichlorphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-isopropoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluor-5-methylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-chlor-5-fluorophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-fluor-2-methylphenyl)-piperazin,
 1-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)]-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2,5-dichlorphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[4-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxyphenyl)]-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(8-chinolinyl)-piperazin,
 1-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(5-Cyano-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Acetyl-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-indolyl)-piperazin,
 1-(3-Cyano-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorbenzyl)-piperazin,
 1-(2-Brombenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorbenzyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-naphthyl)-piperazin,
 1-(7-Brom-4-indolyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-piperazin,
 1-(2-Chlorbenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dichlorbenzyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-(1-piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Cyanopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Acetylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Carbamoylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-{1-[3-Bis(acetylamino)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(6-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 (R)-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazin,
 (Z)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 (E)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-2,3-dihydroindol-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(6-Brom-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Cyanaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(5-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-[5-Chlor-1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(7-Chlor-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 3-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin(oberes TLC Rf Diastereomer),
 3-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin(unteres TLC Rf Diastereomer),
 1-(4-Chlor-2-i-propoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(5-Chlor-2-fluorophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-[4-(2,1,3-Benzothiadiazolyl)]-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyrazinyl)-piperazin,
 1-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-[4-(2,1,3-Benzoxadiazolyl)]-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-5-trifluormethylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-piperazin,
 1-(7-Chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[4-(6,7-dimethoxychinazolinyl)]-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin

zin,

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(2-Brom-S-methoxybenzyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoline-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(4-Chlor-2-ethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-i-propoxypyhenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenoxy)-piperidin,
 1-[6-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-[1-Cyclohexancarbonyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Dimethylaminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(2-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(4-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(3-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclopropylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2-Cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2-Furoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(2-Cyclohexylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-trifluormethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-trifluormethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(2,6-Difluorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]piperazin,
 1-[1-(4-Chlorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-trifluormethylphenyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin]-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin
 1-[1-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(2,2-Dimethylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-pyridyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(2-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[3-(3-pyridylpropionyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-methoxyphenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylmethoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-[2-(2-Chlorophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-[2-(N-Benzoyl-N-methyl)-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-[2-(4-Dimethylaminophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-[2-(2-Chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-[2-(4-Chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-morpholino-5-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-oxo-2-pyrrolidinylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-piperidinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-morpholinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-{1-[1-(p-tolylsulphonyl)-3-pyrrolylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl}-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-dimethylsulphamoyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-{1-[2-methyl-5-(1-pyrrolidinylsulphamoyl)-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[(1-Adamantylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-1-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-trifluormethyl-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(2-Bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-1-[1-(4-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Hydroxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(4-Ethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(N-Benzyl-N-methansulphonyl)-2-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(S)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(R)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Fluorylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-((1S)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin(Diastereoisomer A),
 1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin(1:1 Diastereoisomerenmischung),
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-methylaminothiocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)piperazin,
 1-(1-Benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(1,1-Dimethylethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[((4-methoxyphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[((4-methoxyphenylmethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(4-Cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-(4-Indolyl)-4-[1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(1-tert-Butoxyvarbonylamoacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazin,

1-[1-(3-tert-Butoxycarbonylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-3-indolyl-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin,
 1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-2R-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-pi-
 perazin,
 1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-2S-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-pi-
 perazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(a-hydroxybenzyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperidin,
 2-(4-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidin,
 4-Benzoyl-1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitrophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluormethyl-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-nitrophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-cyano-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dichlorphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethylphenyl)-piperazin,
 1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(2-Cyanophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylthiophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorphenyl)-piperazin,
 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methyl-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-piperazin,
 1-(3-Chlorphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinol-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(2-Chlorphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazin,
 1-(4-Acetylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin,
 1-(5-Chlor-2-methylphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(5-trifluormethyl-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl)-pi-
 perazin,
 1-(5-Cyano-2-pyridyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-chinolinyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-benzyl-piperidin,
 1-(Benzofuran-3-yl)-4-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperidin,
 4-(4-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperidin
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-[5-(2-furyl)-2H-3-pyrazolyl]-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-benzylureido-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-piperidin,

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-difluorphenyl)-piperidin,
 4-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluor-2-methylphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-difluorphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethylphenyl)-piperidin,
 4-(3-Bromophenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 4-(2-Bromophenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 4-(4-Butoxyphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(6-chlor-2-pyridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dichlor-4-pyridyl)-piperazin,
 1-(4-Aminophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 4-(3-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 4-(2-Chlorphenyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-phenylpyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-benzylpyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-furyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-chlorphenyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(2-indolyl)-pyrrolidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-piperidin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-chlorphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-trifluormethoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(4-indolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-[2-(8-chinolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluormethyl-4-chinolyl)-piperazin,
 4-(1-Benzimidazolyl)-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dichlorphenyl)-piperidin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-piridyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-chinolyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-chinolyl)-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethoxy]-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethoxy]-piperazin,
 1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(1-Cyclohexylacetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tekahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-[1-(2-Chlorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(1-Cycloheptancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-benzylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(4-Cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-[1-(4-Fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(1-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(1-Cyclobutylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
1-(1-Benzylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(4-Fluor-2-methoxyphetyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(2-Furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-[1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(1-Cyclobutancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-(1-phenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
1-(1-Benzylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(1-Isochinolinyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isochinolinyl)-piperazin,
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
4-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,

4-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxan-5-yl)-4-[1-[2-thienylacetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxan-5-yl)-4-[1-[3-thienylacetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 4-(1-Cyclobutancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methylanilincarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 4-[1(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2,2-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(1-trifluormethylcyclopropancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1(Bicyclo[2.2.2]oct-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(1-Cyclopentancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-[1(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin,
 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-phenylpropenoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[3-(4-fluorophenyl)-propenoyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethy]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methyl-2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmet-
 lyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[5-methyl-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochi
 nolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylme-
 thyl]-piperazin,
 1-[1-(4-Acetyl-2-pyrrolcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-pi-
 perazin
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-2-{N-[2-(2methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochino-
 lin,
 1-Cyclopropylacetetyl-2-{N-[2-(2methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(2-Furoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(4-Methoxybezoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahy-
 drochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclobutancarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Benzylsulphonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-methylanilincarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochi-
 nolin,
 1-(t-Butylcarbamoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-pipera-

zin,

1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-triluoromethansulphonyloxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(6-tert-Butoxycarbonylamino-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazin,
 1-(1-cyclohexancarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclopentylcarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(6-Amino-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethoxy)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-piperazin,
 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 4-Cyano-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidin,
 4-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-piperidin,
 4-Benzyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 4-Benzoyl-amino-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperidin,
 4-Acetyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidin,
 1-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 2-{N-[2-(3-Chlorphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-[2-(4-Chlorphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 2-{N-Benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-(4-Cyano-2-trifluormethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxy-anilino)-piperidin,
 1-(3H-1,2,3-Benzotriazol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1H-1,3-Benzodiazol-4-yl)-4-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 1-Cyclohexancarbonyl-2-{N-methyl-N-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 4-Benzoyl-1-(1-cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-3-oxo-4-phenylpiperazin,
 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-(1-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-pentafluorpropionyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3,3-trifluorpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin,
 (Z)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-hydroxy-cyclohexancarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl]-piperazin, und
 1-(1-Cyclohexancarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-piperazin.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, aufweisend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder ein Enantiomer, Diastereomer, N-Oxid, eine kristalline Form, ein Hydrat, Solvat oder pharmazeutisch zulässiges Salz einer solchen Verbindung, in Beimischung mit einem pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmittel oder Träger.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

