



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 18 529 T2** 2007.11.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 458 703 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 18 529.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/36148**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 793 911.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/053948**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **03.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **28.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 311/76** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 307/87** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 407/06** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0130339 19.12.2001 GB**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(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, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**AGEJAS-CHICHARRO, Javier Lilly S. A., 28100  
Alcobendas, ES; BUENO MELENDO, Ana Belen  
Lilly S. A., 28100 Alcobendas, ES; CAMP, Nicholas  
Paul Eli Lilly and company, Basingstoke,  
Hampshire RG21 2XA, GB; GILMORE, Jeremy Eli  
Lilly and Company Limited, Basingstoke,  
Hampshire RG21 2XA, GB; LAMAS-PETEIRA,  
Carlos Lilly S. A., 2810 Alcobendas, ES; TIMMS,  
Graham Henry Eli Lilly and Company L,  
Basingstoke, Hampshire RG21 2XA, GB;  
WILLIAMS, Andrew Caerwyn Eli Lilly and Co.Limi,  
Basingstoke, Hampshire RG21 2XA, GB**

(54) Bezeichnung: **ISOCHROMAN VERBINDUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON CNS-KRANKHEITEN**

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

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

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, ihre Herstellung und Verwendung als Pharmazeutika.

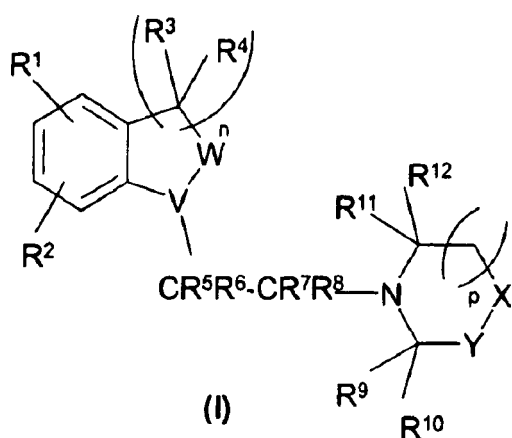
[0002] Bestimmte Isocromanverbindungen, die als Antipsychotika und bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems brauchbar sind, sind in WO 95 18 118 A und WO 97 02 259 A beschrieben.

[0003] Die US 4 247 553 A betrifft Isochromane, Isothiochromane, 2-Benzoxepine und 2-Benzothiepine als hypertensive und antipsychotische Mittel.

[0004] Das British Journal of Pharmacology, Band 127, Seiten 468-472 (1999) betrifft eine Studie der Bindeeigenschaften von bestimmten Isochromanderivaten für die 5-HT<sub>1D</sub> und 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptoren aus dem Gorilla und dem Meerschweinchen und Mutanten des der 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren des Meerschweinchens.

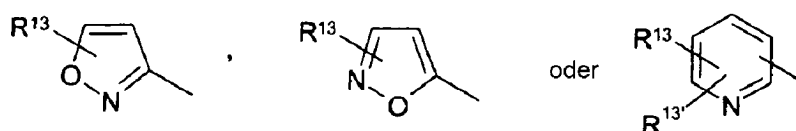
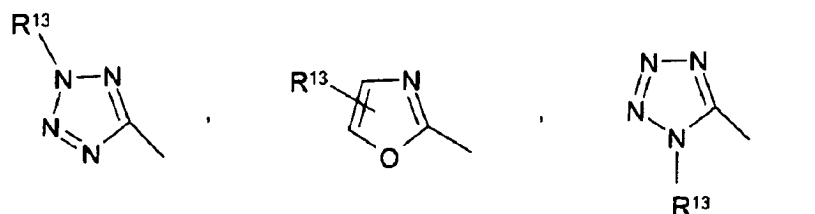
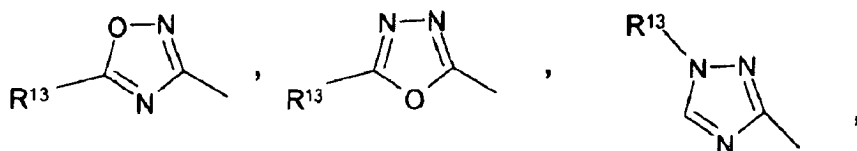
[0005] Die WO 02 50 067 A betrifft Arylalkylheterocycluserivate, ihre Herstellung und Verwendung als Pharmazeutika.

[0006] Die Verbindungen der Erfindung haben die folgende allgemeine Formel

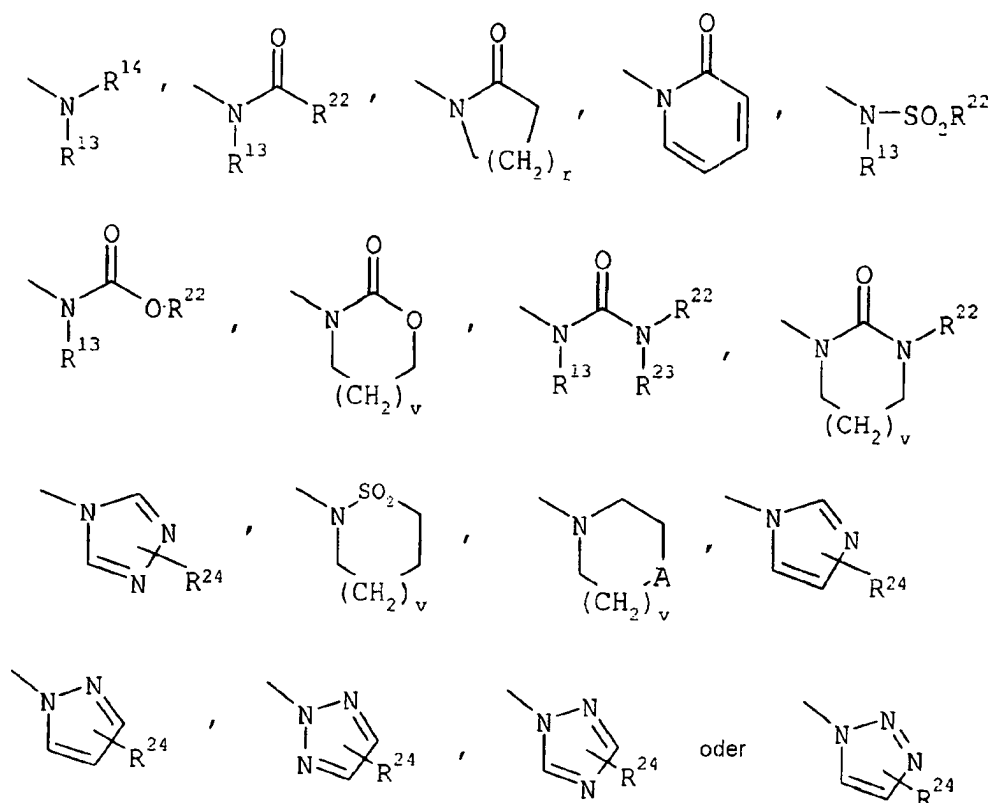


worin

R<sup>1</sup> steht für -CN, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>21</sup>



-R<sup>21</sup> steht für



worin  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$  und  $R^{23}$  jeweils für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl stehen oder  $R^{13}$  und  $R^{14}$  mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholino-, Pyrrolidino- oder Piperdinyling bilden, der optional mit einer oder zwei  $C_1$ - $C_6$  Alkylgruppen substituiert ist,  $R^{13}$  und  $R^{24}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$  Alkyl,  $C_1$ - $C_6$  Alkoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino,  $C_1$ - $C_6$  Acylamino,  $C_1$ - $C_6$  Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy,

A für O oder S steht,

t für 0, 1 oder 2 steht,

r für 0, 1, 2 oder 3 steht,

v für 0, 1 oder 2 steht,

$R^2$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$  Alkyl,  $C_1$ - $C_6$  Alkoxy oder Halogen steht,

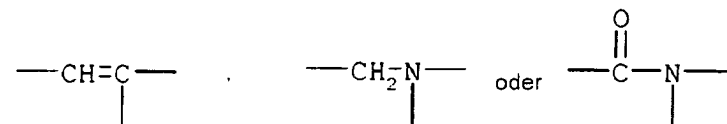
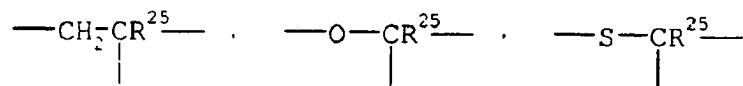
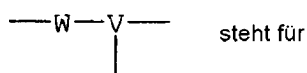
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl stehen,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$  Alkyl oder  $-(CH_2)_qOR^{20}$  stehen, worin  $R^{20}$  für  $C_1$ - $C_6$  Alkyl steht,

n für 1 oder 2 steht,

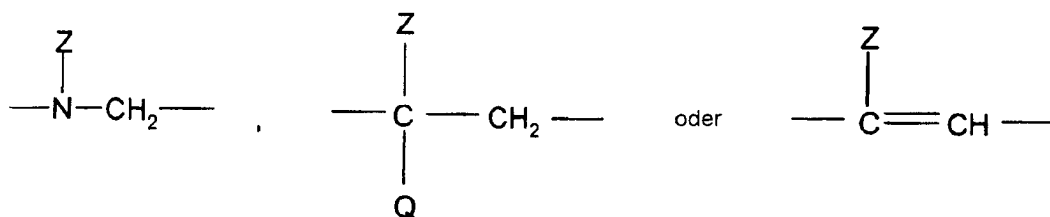
p für 0, 1 oder 2 steht,

q für 1 oder 2 steht,

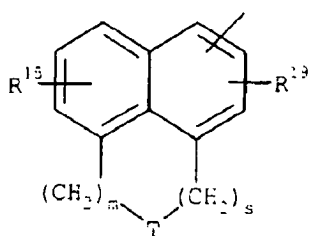


$R^{25}$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl steht

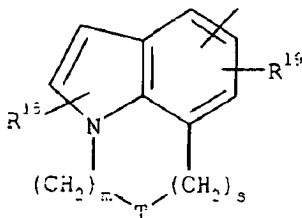
-X-Y- steht für



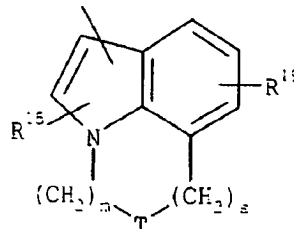
worin Z steht für



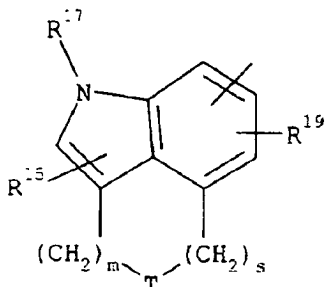
(xxi)



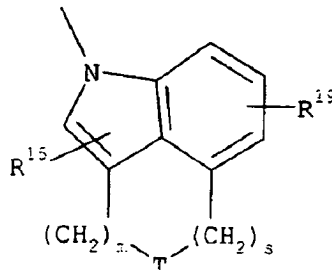
(xxii)



(xxiii)



(xxiv)



(xxv)

worin -T- für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O)- oder -CH=CH- steht und m und s jeweils für 0 oder 1 stehen, R<sup>15</sup> und R<sup>19</sup> jeweils für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Acylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio stehen, R<sup>17</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl steht und

Q für Wasserstoff, Halogen, Nitril, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy steht und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon, mit der Maßgabe, dass

a) wenn -T- für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -C(O)- steht, (m+s) dann für 1 oder 2 steht.

**[0007]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind zur Verwendung als Pharmazeutikum indiziert. Insbesondere sind die Verbindungen der Erfindung und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems indiziert.

**[0008]** Demnach umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung des zentralen Nervensystems bei Säugern.

**[0009]** In der obigen Formel (I) kann eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylgruppe verzweigt oder unverzweigt sein und beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl umfassen und steht vorzugsweise für Methyl oder Ethyl, speziell Methyl. Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxygruppe ist eine solche Alkylgruppe, die über ein Sauerstoffatom an einen Ring gebunden ist, und steht vorzugsweise für Methoxy oder Ethoxy, speziell Methoxy. Eine Halogengruppe ist Fluor, Chlor oder Brom und speziell Fluor. Ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio ist eine Alkylgruppe, die an ein Schwefelatom gebunden ist, worin die Alkylgruppe wie oben definiert ist. Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthiogruppe umfasst beispielsweise Thiomethyl oder Thioethyl. Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Acylaminogruppe ist eine Alkylgruppe, die an eine Amidgruppe gebunden ist, worin das Alkyl wie oben definiert ist und hat vorzugsweise die Formel R<sup>IV</sup>-NH-CO-, worin R<sup>IV</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkyl steht. Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Acylaminogruppe umfasst beispielsweise Acetamid.

**[0010]** Bestimmte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen die folgenden Gruppen der Ver-

bindungen der Formel (I), worin

1.  $R^1$  für  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$  steht und Z unabhängig ausgewählt ist aus (xxi), (xxi), (xxiv) oder (xxv),
2. Z für (xxi) steht, T für  $-\text{CH}_2-$  steht und (m+s) für 1 steht,
3. Z für (xxi) steht, T für  $-\text{O}-$  steht und m für 1 steht und s für 1 steht,
4. Z für (xxi) steht, T für  $-\text{S}-$  steht und m für 1 steht und s für 1 steht,
5. Z für (xxi) steht, T für  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht und sowohl m als auch s für 0 stehen,
6. Z für (xxi) steht, T für  $-\text{C}(\text{O})-$  steht und sowohl m als auch s für 0 stehen,
7.  $R^3$  bis  $R^8$  jeweils für  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl stehen,
8. n für 1 oder 2 steht, vorzugsweise n für 2 steht,
9. n für 1 steht,
10. p für 1 steht,
11. p für 2 steht,
12.  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils für Wasserstoff stehen, oder
13. eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl steht, vorzugsweise Methyl oder Ethyl und jedes der verbleibenden  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  oder  $R^{12}$  für Wasserstoff steht.

**[0011]** Wenn n für 2 steht ist es ersichtlich, dass die Bedeutungen für  $R^3$  und  $R^4$  in den Wiederholungseinheiten unterschiedlich sein können.

**[0012]** In einer bestimmten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$ .

**[0013]** In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$  und Z steht für (xxi), (xxii), (xxiii) oder (xxv).

**[0014]** Jede der Gruppen der Verbindungen der obigen Formel (I) können mit jeder anderen Gruppe oder Gruppen kombiniert werden, um weitere bestimmte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung zu definieren.

**[0015]** In einer bevorzugten Ausführungsform steht  $R^1$  für  $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$  und Z steht für (xxi). In dieser Ausführungsform gilt:

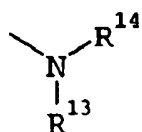
- wenn -T- für  $-\text{O}-$  steht, steht vorzugsweise m für 1 und s steht für 1,
- wenn -T- für  $-\text{S}-$  steht, steht vorzugsweise m für 1 und s steht für 1,
- wenn -T- für  $-\text{CH}_2-$  steht, steht (m+s) vorzugsweise für 1,
- wenn -T- für  $-\text{C}(\text{O})-$  steht, steht (m+s) vorzugsweise für 1 und,
- wenn -T- für  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht, steht (m+s) vorzugsweise für 0.

**[0016]** In einer bevorzugten Gruppe an Verbindungen der Formel (I) gemäß der vorliegenden Erfindung steht  $R^1$  für  $-\text{COONR}^{13}\text{R}^{14}$ . Bevorzugter steht  $R^1$  für  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ , worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl, speziell Wasserstoff stehen.

**[0017]** In einer weiteren bevorzugten Gruppe an Verbindungen der Formel (I) gemäß der vorliegenden Erfindung steht  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$ . Bevorzugter steht  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$ , worin t für 0 oder 1 steht. In der Gruppe  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$  kann  $-\text{R}^{21}$  für jeden der oben definierten Bedeutungen stehen und  $R^{13}$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl, speziell Wasserstoff,  $R^{14}$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl, speziell Wasserstoff,  $R^{24}$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl, speziell Wasserstoff oder Methyl,  $R^{22}$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl, speziell Wasserstoff oder Methyl.

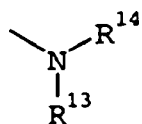
**[0018]** Bevorzugte Gruppen der Verbindungen der Formel (I) gemäß der vorliegenden Erfindung, worin  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$  steht, umfassen die folgenden

a)  $-\text{R}^{21}$  steht für

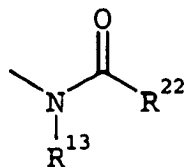


t steht für 1 und  $R^{14}$  und  $R^{13}$  stehen jeweils für Wasserstoff,

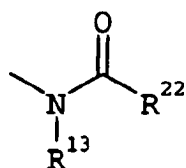
b)  $-\text{R}^{21}$  steht für



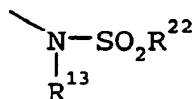
t steht für 0 und  $R^{14}$  und  $R^{13}$  stehen jeweils für Wasserstoff,  
c)  $-R^{21}$  steht für



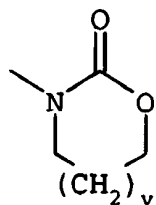
t steht für 1 und  $R^{13}$  und  $R^{22}$  stehen jeweils für Wasserstoff,  
d)  $-R^{21}$  steht für



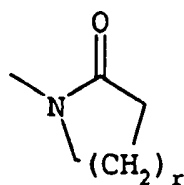
t steht für 1,  $R^{13}$  steht für H und  $R^{22}$  steht für Methyl,  
e)  $-R^{21}$  steht für



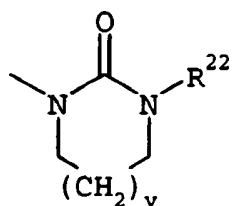
t steht für 1,  $R^{13}$  steht für H und  $R^{22}$  steht für Methyl,  
f)  $-R^{21}$  steht für



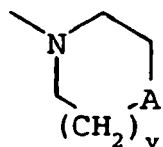
t steht für 1 und v steht für 0,  
g)  $-R^{21}$  steht für



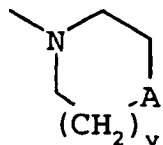
t steht für 1 und r steht für 1,  
h)  $-R^{21}$  steht für



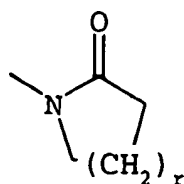
t steht für 0,  $R^{22}$  steht für H und v steht für 0,  
i)  $-R^{21}$  steht für



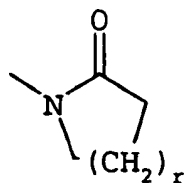
t steht für 0, v steht für 1 und A steht für S,  
j) -R<sup>21</sup> steht für



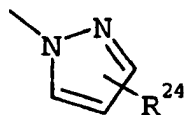
t steht für 0, v steht für 1 und A steht für O,  
k) -R<sup>21</sup> steht für



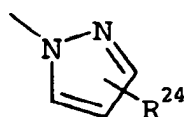
t steht für 0 und r steht für 1,  
l) -R<sup>21</sup> steht für



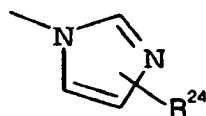
t steht für 0 und r steht für 0,  
m) -R<sup>21</sup> steht für



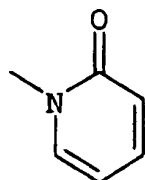
t steht für 0 und R<sup>24</sup> steht für H,  
n) -R<sup>21</sup> steht für



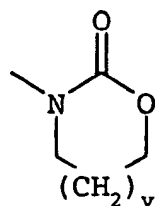
t steht für 1 und R<sup>24</sup> steht für H,  
o) -R<sup>21</sup> steht für



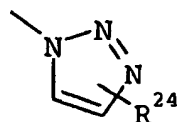
t steht für 1 und R<sup>24</sup> steht für H,  
p) -R<sup>21</sup> steht für



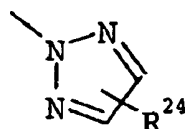
und t steht für 0,  
q) -R<sup>21</sup> steht für



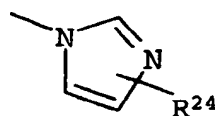
t steht für 0 und v steht für 0,  
r) -R<sup>21</sup> steht für



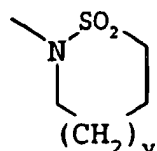
t steht für 0 und R<sup>24</sup> steht für H,  
s) -R<sup>21</sup> steht für



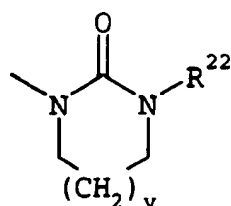
t steht für 0 und R<sup>24</sup> steht für H,  
t) -R<sup>21</sup> steht für



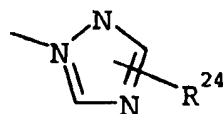
t steht für 0 und R<sup>24</sup> steht für H,  
u) -R<sup>21</sup> steht für



t steht für 0 und v steht für 0,  
v) -R<sup>21</sup> steht für



t steht für 0, v steht für 0 und R<sup>22</sup> steht für Methyl,  
w) -R<sup>21</sup> steht für



t steht für 0 und R<sup>24</sup> steht für Wasserstoff.

**[0019]** In den erfindungsgemäßen Verbindungen steht R<sup>2</sup> vorzugsweise für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, speziell Wasserstoff.



[0020] Jedes von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  steht vorzugsweise für Wasserstoff.

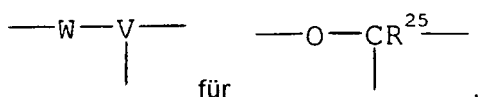
[0021] Wenn eines oder jedes von  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1$ - $C_6$  Alkyl oder  $-(CH_2)_q-OR^{20}$  steht, stehen  $R^9$  und  $R^{10}$  beide vorzugsweise für Wasserstoff.

[0022] Wenn eines oder beide von  $R^9$  und  $R^{10}$  für  $C_1$ - $C_6$  Alkyl oder  $-(CH_2)_q-OR^{20}$  stehen, stehen  $R^{11}$  und  $R^{12}$  vorzugsweise beide für Wasserstoff.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform stehen  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für Wasserstoff. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht eines von  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Methyl und das andere steht für Wasserstoff und  $R^9$  und  $R^{10}$  stehen beide für Wasserstoff.

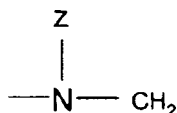
[0024] In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung steht p vorzugsweise für 1 oder 2.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht

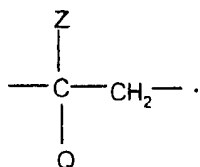


In dieser Ausführungsform steht  $R^{25}$  vorzugsweise für Wasserstoff.

[0026] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht -X-Y- für



[0027] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht -X-Y- für



[0028] In der Erfindung steht Q vorzugsweise für Wasserstoff und bevorzugter stehen  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff.

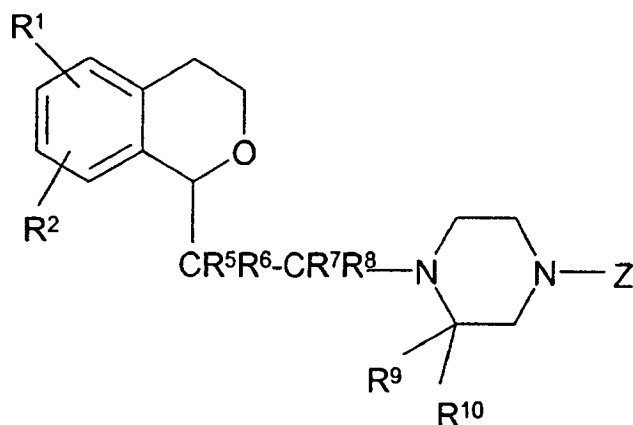
[0029] Wenn Z für (xxi) steht, steht m+s vorzugsweise für 1 oder 2.

[0030] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21}$  und Z steht für (xxi), worin -T- vorzugsweise für  $-CH_2-$  steht und (m+s) vorzugsweise für 1 steht.

[0031] Alle bevorzugten Gruppen hierin können mit jeder anderen bevorzugten Gruppe oder Gruppen unter der Definition von weiteren bevorzugten Verbindungen kombiniert werden.

[0032] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung umfassen Verbindungen der Formel

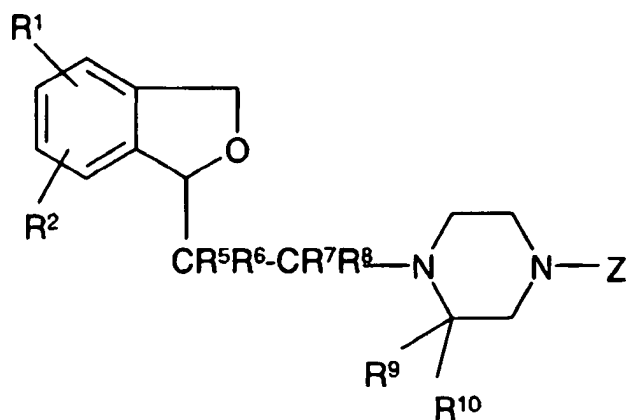
(a)



(I'')

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  bis  $R^{10}$  und  $Z$  die oben für Formel I definierten Bedeutungen mit den Maßgaben für Formel I aufweisen. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I'') umfassen Verbindungsgruppen, worin  $R^5$  bis  $R^8$  für Wasserstoff stehen oder worin  $R^2$  für Wasserstoff steht oder worin  $R^1$  für  $-CONR^{13}R^{14}$  steht, worin vorzugsweise  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für Wasserstoff stehen oder worin  $Z$  für (xxi) steht, worin vorzugsweise -T- für  $-CH_2-$  steht und (m+s) für 1 steht oder worin eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1-C_6$  Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und jeweils das verbleibende  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff steht. Besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindung umfassen Verbindungen der obigen Formel (I''), worin  $R^5$  bis  $R^8$  für Wasserstoff stehen,  $R^2$  für Wasserstoff steht,  $R^1$  für  $-CONR^{13}R^{14}$  steht, worin vorzugsweise  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für Wasserstoff stehen,  $Z$  für (xxi) steht, worin vorzugsweise -T- für  $-CH_2-$  steht und (m+s) für 1 steht und eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1-C_6$  Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und jedes der verbleibenden  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff steht

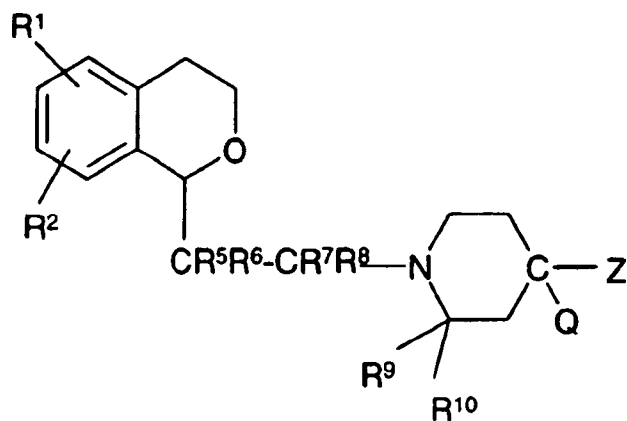
(b)



(I''')

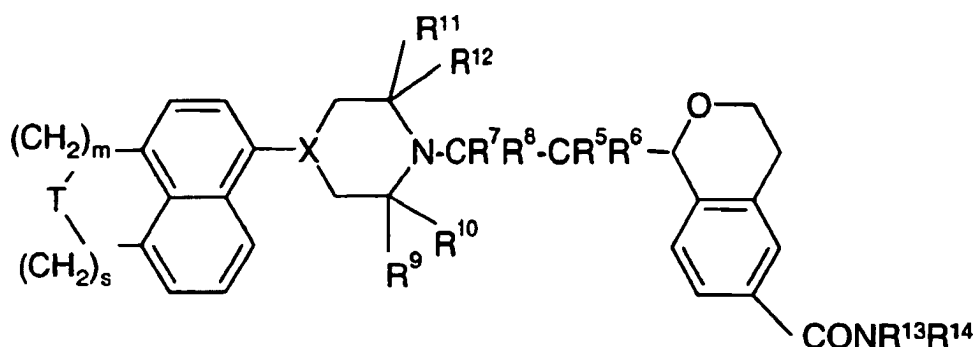
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  bis  $R^{10}$  und  $Z$  die oben für Formel I definierten Bedeutungen mit den Maßgaben für Formel I aufweisen. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I''') umfassen Verbindungsgruppen, worin  $R^5$  bis  $R^8$  für Wasserstoff stehen oder worin  $R^2$  für Wasserstoff steht oder worin  $R^1$  für  $-CONR^{13}R^{14}$  steht, worin vorzugsweise  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für Wasserstoff stehen oder worin  $Z$  für (xxi) steht, worin vorzugsweise -T- für  $-CH_2-$  steht und (m+s) für 1 steht oder worin eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1-C_6$  Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und das verbleibende  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für Wasserstoff steht. Besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindung umfassen Verbindungen der obigen Formel (I'''), worin  $R^5$  bis  $R^8$  für Wasserstoff stehen,  $R^2$  für Wasserstoff steht,  $R^1$  für  $-COONR^{13}R^{14}$  steht, worin vorzugsweise  $R^{13}$  und  $R^{14}$  für Wasserstoff stehen,  $Z$  für (xxi) steht, worin -T- vorzugsweise für  $-CH_2-$  steht und (m+s) für 1 steht und eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1-C_6$  Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und das verbleibende  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für Wasserstoff steht, und

(c)

(I<sup>iv</sup>)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> bis R<sup>10</sup>, Q und Z die oben für die Formel I definierten Bedeutungen mit den Maßgaben für die Formel I aufweisen. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I<sup>iv</sup>) umfassen Gruppen der Verbindungen, worin R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen oder worin R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht oder worin Q für Wasserstoff steht oder worin eines von R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und jedes der verbleibenden R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff steht. Besonders bevorzugte Verbindungen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel (I<sup>iv</sup>), worin R<sup>5</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen, R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, Q für Wasserstoff steht und eines von R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl steht und jeweils das verbleibende R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff steht.

[0033] Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben die Formel (I')



worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> jeweils für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff stehen,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff stehen,

eines oder beide von R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl und speziell Methyl stehen, vorzugsweise eines von R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl und speziell Methyl und das andere für Wasserstoff steht,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Wasserstoff und speziell Wasserstoff stehen,

-X- für -CH- oder -N-, speziell -N- steht,

T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O)- oder -CH=CH-, speziell -CH<sub>2</sub>- steht, mit der Maßgabe, wenn T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -C(O)- steht, m+s für 1 oder 2 steht und jeweils m und s für 0 oder 1 steht und wenn T für -CH<sub>2</sub>- steht, steht m+s speziell für 1.

[0034] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), die ausgewählt sind aus

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-ethylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,

(1S)-1-{2-[(2S)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-ethylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,

(1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)hexahydro-1-H-1,4-diazepin-1-yl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-Acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,  
 (1S)-1-{2-[(2R)-(2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1.8-cd]pyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,  
 (1S)-1-{2-[(2R)-(2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1.8-cd]thiopyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,  
 (1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-piperidinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid,  
 (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid,  
 (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid,  
 1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid,  
 3-(((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-o-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-on,  
 1-(((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)methyl)-2-pyrrolidinon,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imidazol-1-yl)methyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin,  
 3-(((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-o-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-on,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin,  
 (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin,  
 1-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-o-yl)-2(1H)-pyridinon  
 und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon.

**[0035]** Eine speziell bevorzugte Verbindung der Formel (I) ist (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon.

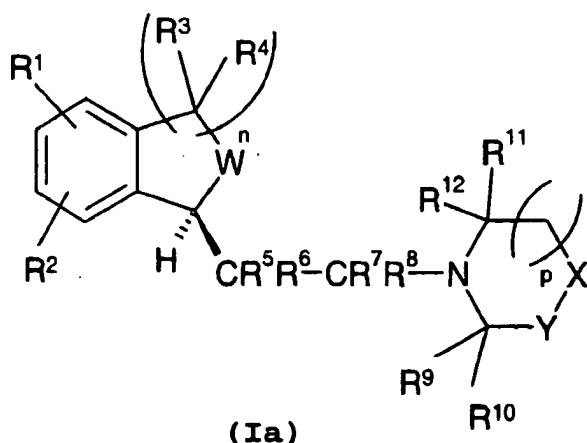
**[0036]** Wie oben angegeben, ist es natürlich möglich, Salze der erfindungsgemäßen Verbindung herzustellen und diese Salze werden von der Erfindung umfasst. Säureadditionssalze sind vorzugsweise die pharmazeutisch annehmbaren, nichttoxischen Additionssalze mit geeigneten Säuren, wie die mit anorganischen Säuren, beispielsweise Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Salpeter-, Schwefel- oder Phosphorsäuren oder mit organischen Säuren, wie organischen Carbonsäuren, beispielsweise Glycol-, Malein-, Hydroxymalein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Salicyl-, o-Acetoxybenzoe- oder organischen Sulfonsäuren, wie 2-Hydroxyethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure oder Bisethansulfonsäure. Das Fumarat ist ein am meisten bevorzugtes Salz.

**[0037]** Zusätzlich zu den pharmazeutisch annehmbaren Salzen werden andere Salze von der Erfindung umfasst. Sie können als Zwischenprodukte zur Reinigung der Verbindungen oder zur Herstellung von anderen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen dienen oder sind zur Identifizierung, Charakterisierung oder Reinigung brauchbar.

**[0038]** Es wird erkannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten können, die zu Isomeren führen. Diese Verbindungen werden normalerweise als racemische Gemische hergestellt, aber einzelne Isomere können durch herkömmliche Techniken isoliert werden, falls dies gewünscht wird. Solche racemischen Gemische und einzelnen optischen Isomere bilden einen Teil der vorliegenden Erfindung, wobei die Verbindungen als Razemate oder in enantiomerenreiner Form verwenden

det werden.

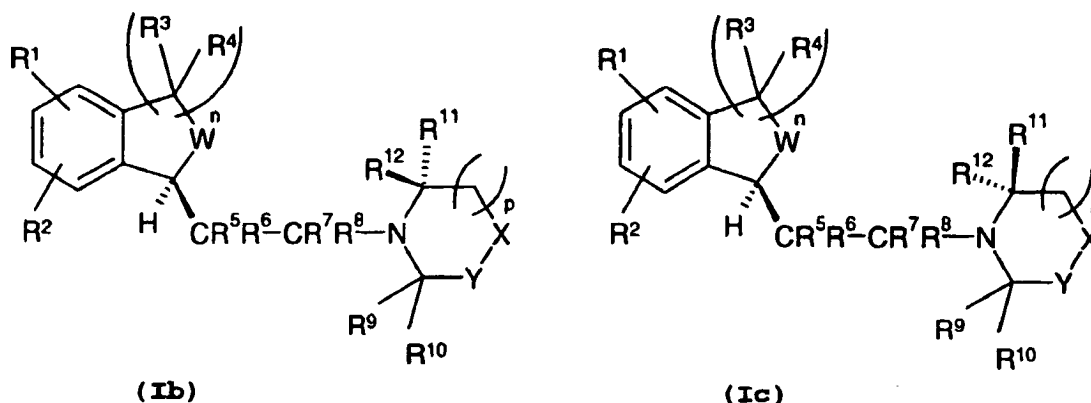
**[0039]** Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind jene der folgenden Formel



worin

-X-Y-,  $R^1$  bis  $R^{12}$ ,  $n$  und  $p$  die oben für Formel I definierten Bedeutungen aufweisen und -W- für  $-CH_2-$ , -O- oder -S- steht, mit den oben für die Formel I angegebenen Maßgaben.

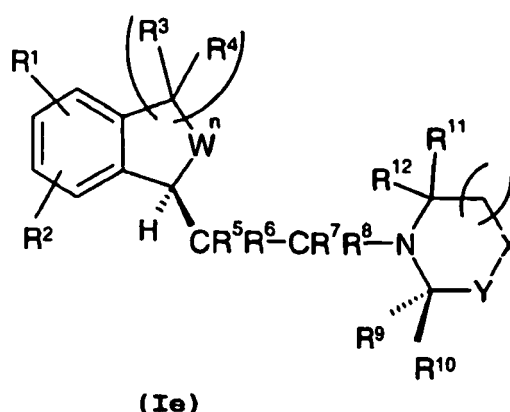
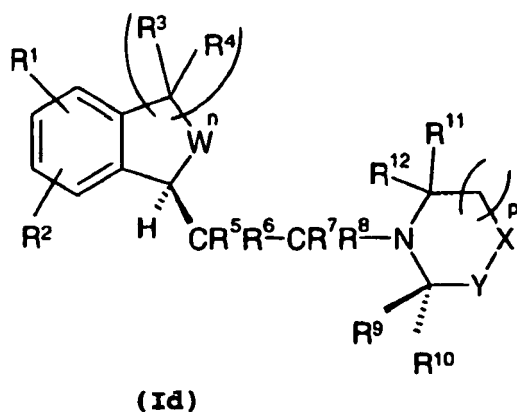
**[0040]** Die Verbindungen der Formel Ia können mehrere asymmetrische Kohlenstoffe enthalten. Wenn beispielsweise die  $R^{11}$  und  $R^{12}$  Gruppen unterschiedlich sind, führt dies zu weiteren Isomeren, wie den Verbindungen der Formel (Ib) und (Ic)



worin alle Bedeutungen -X-Y-,  $R^1$  bis  $R^{12}$ ,  $n$  und  $p$  wie oben in Formel (I) definiert sind und -W- für  $-CH_2-$ , -O- oder -S- mit den Maßgaben hierin steht. Diese Isomere sind auch ein Aspekt der vorliegenden Erfindung.

**[0041]** Verbindungen der obigen Formel (Ib), worin die Gruppe  $R^{11}$  eine Priorität gegenüber  $R^{12}$  gemäß der Cahn-Ingold-Prelog Sequenzregeln einnimmt, wie dies in J. March, 4. Ausgabe, Kapitel 4, Seite 109 beschrieben ist, und worin daher die Konfiguration des Kohlenstoffs, an den  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gebunden sind, R ist, sind bevorzugt. Besonders bevorzugte Verbindungen sind die der Formel (Ib), worin  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff stehen und  $R^{11}$  für  $C_1-C_6$  Alkyl steht.

**[0042]** Auf demselben Weg ergibt dies auch, wenn die  $R^9$  und  $R^{10}$  Gruppen in den Verbindungen der Formel I unterschiedlich sind, Isomere, wie die Verbindungen der Formel (Id) und (Ie):

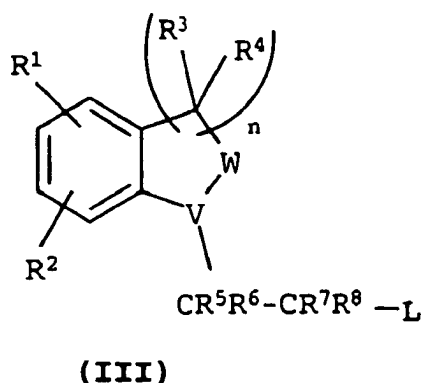


worin mit den Maßgaben für Formel I alle Bedeutungen für -X-Y,  $R^1$  bis  $R^{12}$ ,  $n$  und  $p$  die oben für Formel I definierten Bedeutungen haben und -W- für  $-CH_2-$ ,  $-O-$  oder  $-S-$  steht. Diese Isomere sind auch ein Aspekt der Erfindung.

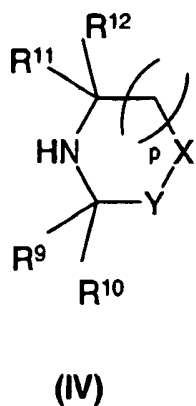
**[0043]** Verbindungen der Formel (Id) oben, worin die Gruppe  $R^9$  eine Priorität gegenüber  $R^{19}$  gemäß den Cahn-Ingold-Prelog Sequenzregeln einnimmt, wie dies in J. March, 4. Ausgabe, Kapitel 4, Seite 109 beschrieben ist und worin daher die Konfiguration des Kohlenstoffs, an den  $R^9$  und  $R^{10}$  gebunden sind, R ist, sind bevorzugt. Besonders bevorzugte Verbindungen sind jene der Formel (Id), worin  $R^9$  für  $C_1-C_6$  Alkyl steht und  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff stehen.

**[0044]** Die oben im Detail angegebene bevorzugte Stereochemie trifft auch auf die Verbindungen der vorliegenden Erfindung der Formeln (I'), (I''), (I''') und (I'v) zu.

**[0045]** Die Verbindungen der Erfindung können durch die Umsetzung einer Verbindung mit der folgenden Formel:



worin L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel

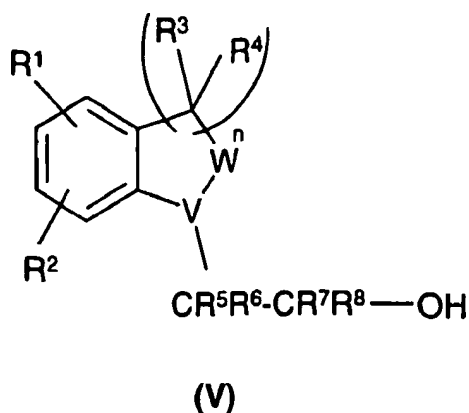


hergestellt werden, worin die Substitutionen die für die obige Formel (I) definierten Bedeutungen aufweisen.

**[0046]** Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, in einem organi-

schen Lösemittel, wie einem polaren, aprotischen Lösemittel, beispielsweise Acetonitril, bei einer Temperatur von 20°C bis 100°C ausgeführt. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen sind Mesylat, Tosylat, Triflat, Chlorid, Bromid und Iodid, speziell Bromid und Iodid.

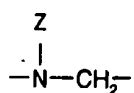
[0047] Zwischenproduktverbindungen der Formel (III) können beispielsweise aus den entsprechenden Alkoholen der folgenden Formel:



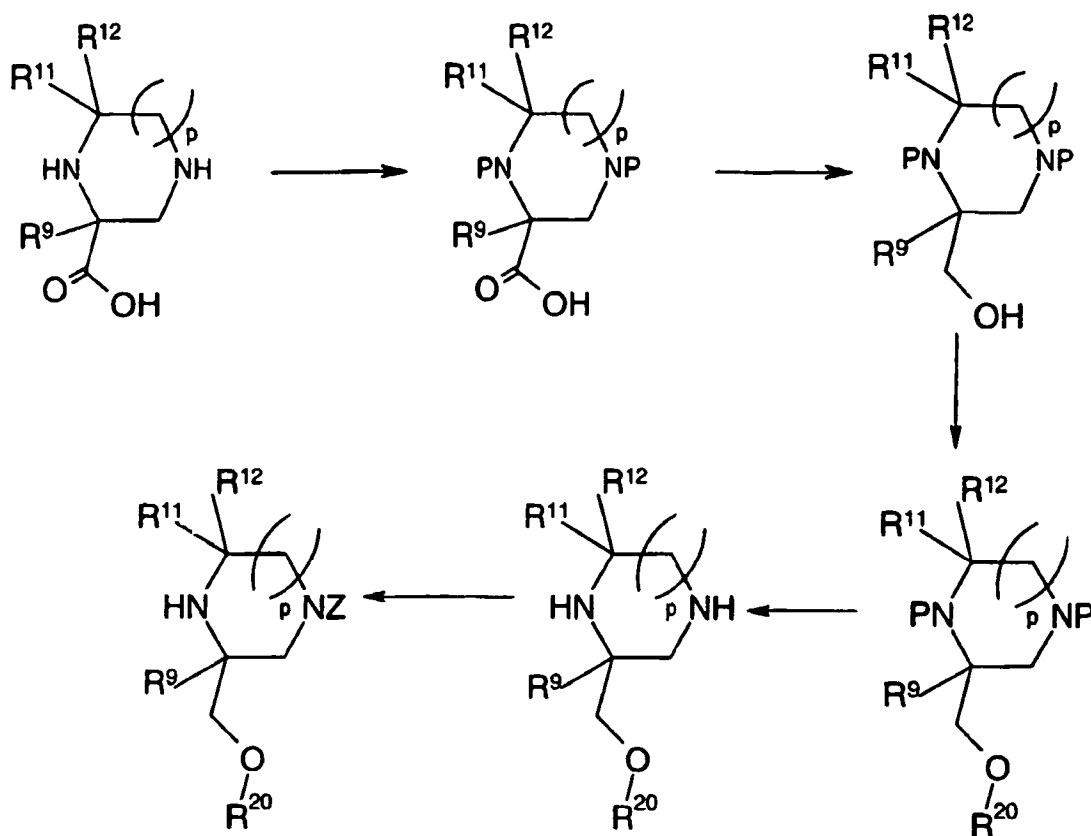
mittels in der Literatur bekannter Standardverfahren hergestellt werden, wie denen, die in March, Advanced Organic Chemistry, 4. Ausgabe beschrieben sind, beispielsweise den auf den Seiten 353 und 354 erwähnten Verfahren.

[0048] Die Verbindungen der Formel (IV) können durch eine Vielzahl an in der Technik gut bekannter Verfahren hergestellt werden. Substituierte 3-(1,2,3,6-Tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indole, fluorsubstituierte 3-(4-Piperidinyl)-1H-indole und (3R)-6-Fluor-3-(3-pyrrolidinyl)-1H-indol können mittels der in EP 0 897 921 A und WO 99 58 525 A und WO 00 02 341 A beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Substituierte und unsubstituierte 4-(1-Naphthyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine und 4-(1-Naphthyl)piperidine können mittels der in US 5 472 966 A, US 5 250 544 A und US 5 292 711 A beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Substituierte und unsubstituierte 1-(1-Naphthyl)piperazine können mittels Verfahren hergestellt werden, die in US 5 166 156 A beschrieben sind. (2R, 4S)-2-Methyl-4-(2-naphthyl)piperidin wird mittels der in Med. Chem. Res. (1997), 7 (4), 207-218 beschriebenen Verfahren hergestellt. Substituierte und unsubstituierte 4-(1-Benzopyran-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine und 4-(1-Benzopyran-3-yl)piperidine können mittels den in EP 0 466 585 A oder JP 2000086603 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. 6-Fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1,2-benzisoxazol kann durch Verfahren hergestellt werden, die auf US 3 678 062 A basieren. Substituierte und unsubstituierte 6-Fluor-1-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indazole können durch Verfahren hergestellt werden, die in EP 0 135 781 A beschrieben sind. 4-(Thieno[3,2-b]pyrrol-6-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin kann durch Verfahren hergestellt werden, die in Heterocycl. Commun. (1999), 5 (4) 305-310 beschrieben sind. Substituierte und unsubstituierte 4-(1-Benzothien-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine und 4-(4-Fluor-1-benzopyran-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin können mittels der in WO 00 00 198 A beschriebenen Verfahren hergestellt werden. 6-Substituierte 2-[3,4-Dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonate können durch Verfahren hergestellt werden, die in WO 95 18 118 A beschrieben sind. 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol kann von Tocris Cookson erhalten werden. 3-[2-(4-Piperidinyl)ethyl]-1H-indole können mittels der in J. Med. Chem. 1993, 36 (15), 2242 und J. Med. Chem. 36(9)1194 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0049] Verbindungen der Formel (IV), worin R<sup>10</sup> für -CH<sub>2</sub>-OR<sup>20</sup> steht und -X-Y- steht für



können hergestellt werden, wie dies im folgenden Syntheschema beschrieben ist



**[0050]** Im obigen Schema werden die Stickstoffatome mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie N-tert-Butoxycarbonyl (BOC) oder jeder anderen geeigneten Gruppe mittels Verfahren geschützt, die in Greene und Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben sind, wonach die Reduktion des Säurerests zum Alkohol, die Alkylierung des Alkohols und die Schutzgruppenabspaltung an den Stickstoffatomen erfolgt.

**[0051]** Das ungeschützte Piperidin wird dann mit einer Verbindung der Formel Z-L<sup>III</sup> in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Palladiumacetat, BINAP ((R)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) und einer Base, wie Cäsiumcarbonat, umgesetzt.

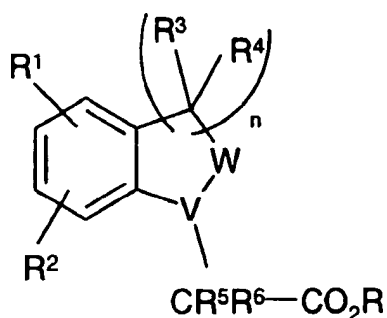
**[0052]** Die Stickstoffgruppen können beispielsweise mit einer BOC Gruppe mittels Di-tert-butyl dicarbonat in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid in einem organischen Lösemittel wie Ethanol geschützt werden.

**[0053]** Die Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Borandimethylsulfid in einem organischen Lösemittel, wie THF bei einer Temperatur ausgeführt, die von 0°C bis Raumtemperatur reicht.

**[0054]** Die Alkylierungsreaktion wird vorzugsweise in einem organischen Lösemittel, wie DMF in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid und einem Alkylierungsmittel, wie Iodmethan ausgeführt (für Verbindungen, worin R<sup>20</sup> für Methyl steht).

**[0055]** Die Verbindungen der Formel (V), worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen, können beispielsweise aus den entsprechenden Estern der folgenden Formel hergestellt werden

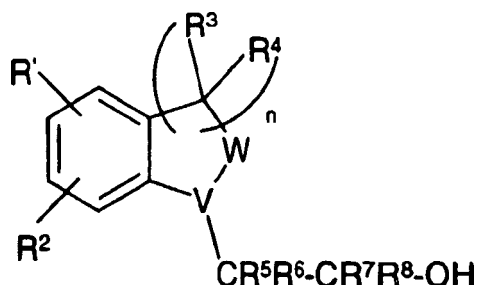




(VI)

worin R für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl steht. Solche Ester können in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten organischen Lösemittel reduziert werden, wie Tetrahydrofuran (THF).

**[0056]** Verbindungen der Formel (V), worin R<sup>1</sup> für -COONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht, können aus den geeigneten halogensubstituierten Alkoholen der folgenden Formel hergestellt werden



(V)'

worin R' für eine Halogensubstituenten steht, wie Chlor, Brom oder Jod. Solche Alkohole werden mittels derselben Bedingungen hergestellt, wie dies oben gezeigt ist. Dann wird der Alkohol mittels einer geeigneten Schutzgruppe geschützt, wie dies in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons gezeigt ist. Bevorzugte Schutzgruppen sind Silyloxyschutzgruppen, wie beispielsweise die tert-Butyldimethylsilylgruppe.

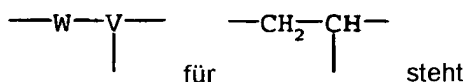
**[0057]** Das Halogen wird in die entsprechende Carboxamidogruppe (-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>) durch die Bildung der entsprechenden Carboxygruppe und einer anschließenden Kondensation mit dem geeigneten Amin der Formel HNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> umgewandelt. Die Carboxygruppe wird durch die Umsetzung des Zwischenproduktorganolithiumreagenzes mit Kohlendioxid in einem geeigneten organischen Lösemittel hergestellt, wie THF. Die anschließende Kondensationsreaktion mit dem geeigneten Amin der Formel HNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> wird vorzugsweise in Gegenwart eines Kupplungsmittels ausgeführt, wie Carbonyldiimidazol (CDI) in einem geeigneten Lösemittel, wie Dioxan.

**[0058]** Ähnlich kann das Halogen in einem Schritt zur entsprechenden Carboxamidogruppe durch Umsetzung des oben beschriebenen Organolithiumreagenzes mit Trimethylsilylisocyanat umgewandelt werden.

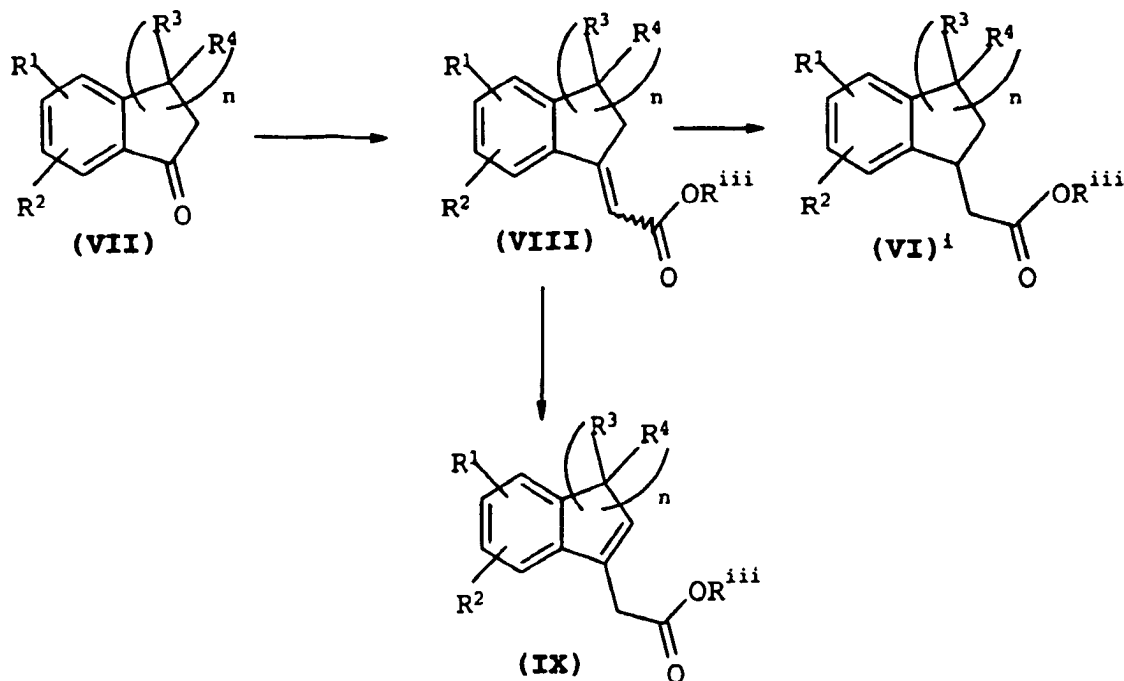
**[0059]** Alternativ dazu kann das Halogen in die entsprechende Carboxamidogruppe durch die anfängliche Umsetzung mit einem anorganischen Cyanid, wie Zinkcyanid, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators umgewandelt werden, wie Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium und einem Phosphinliganden, wie Tri-tert-butylphosphin. Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösemittel, wie Dioxan gewöhnlich bei Rückfluss ausgeführt. Das entstehende Nitril wird dann zum Carboxamid unter basischen Bedingungen hydrolysiert, wie Wasserstoffperoxid mit Kaliumcarbonat. Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösemittel ausgeführt, wie DMSO in Methanol. Bei dieser Umsetzung besteht keine Notwendigkeit, die Alkoholfunktion zu schützen.

**[0060]** Dann werden die Alkohole mittels in der Literatur bekannter Standardverfahren von den Schutzgruppen befreit, wie dies in der Literatur beschrieben ist, wie Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons.

[0061] Die Verbindungen der Formel (VI), worin



und  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen, können aus den geeigneten Ketonen der Formel (VII) hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema 1 unten gezeigt ist.

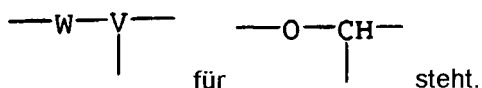


Schema 1

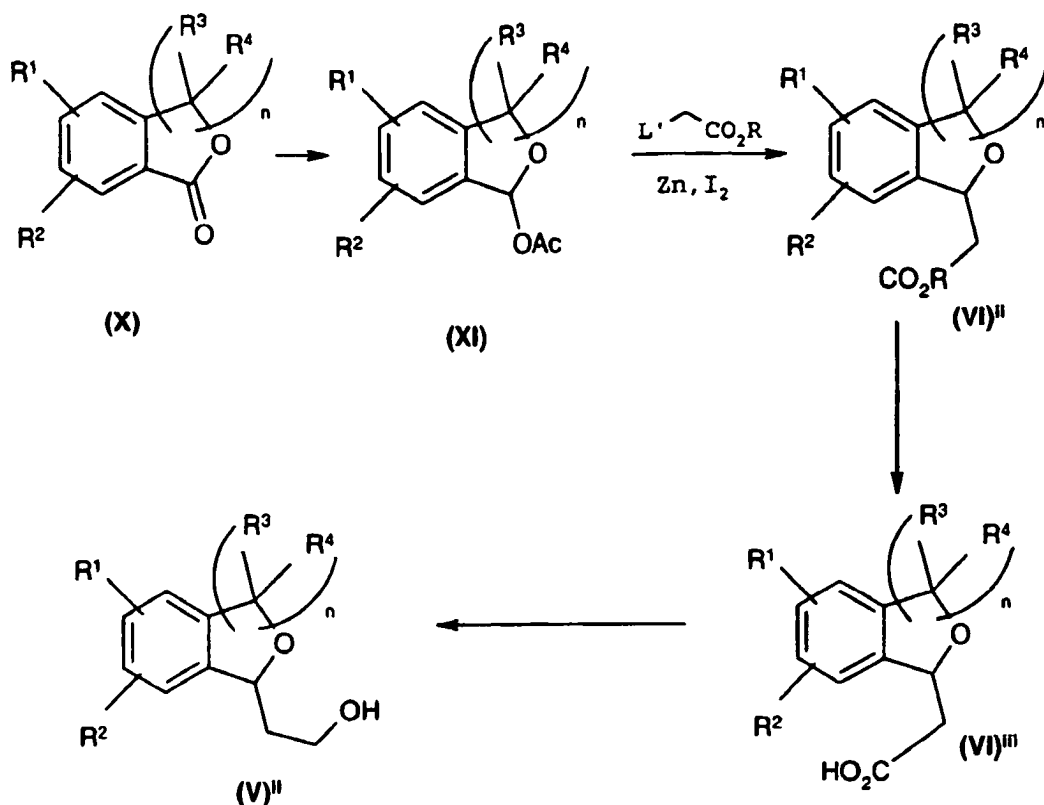
[0062] Solche Ketone reagieren mit aktivierten Yliden, wie beispielsweise einem Phosphonat der Formel  $(R^iO)_2P(O)CH_2CO_2R^{iii}$ , worin  $R^i$  und  $R^{iii}$  jeweils für  $C_1$ - $C_6$  Alkyl stehen, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid in einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise THF, unter Bildung des entsprechenden ungesättigten Esters (VIII). Das Alken wird beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Pd auf Kohle in einem geeigneten Lösemittel reduziert, wie Ethanol oder Methanol.

[0063] Ungesättigte Ester der Formel (IX) können durch Isomerisierung der entsprechenden ungesättigten Ester der Formel (VIII) hergestellt werden, wie dies im Schema 1 oben beschrieben ist. Diese Umsetzung wird in Gegenwart einer geeigneten Base ausgeführt, wie Natriummethanid in einem geeigneten Lösemittel, wie THF.

[0064] Verbindungen der Formel (VI), worin



können wie in Schema 2 gezeigt aus den geeigneten Lactonen der Formel (X) hergestellt werden.

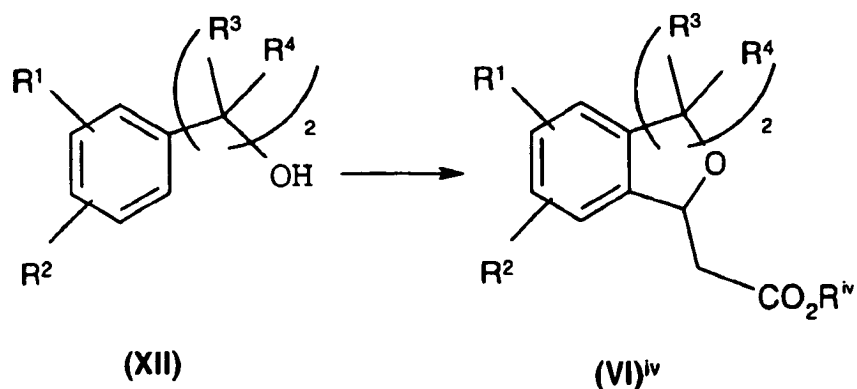


Schema 2

**[0065]** Solche Lactone werden in die entsprechenden Hemiacetale mittels Reduktion des Lactons unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) in Anwesenheit eines geeigneten Lösemittels wie Dichlormethan umgewandelt, gefolgt von dem Schutz des Zwischenprodukthemiacetals mit einer geeigneten Schutzgruppe wie Acetat. Das geschützte Hemiacetal wird mit einem geeigneten Organozinkat, das von dem entsprechenden Haloacetal der Formel L<sup>i</sup>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R abgeleitet ist, worin L<sup>i</sup> für eine Halogengruppe wie Brom oder Iod steht und R den wie oben definierten Wert hat, in Anwesenheit einer Lewisäure wie Trimethylsilyltriflat umgesetzt, um Ester der Formel (VI)<sup>ii</sup> zu bilden.

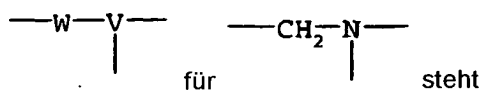
**[0066]** Alternativ dazu wird das Hemiacetal direkt mit einem aktivierten Ylid wie beispielsweise einem Phosphonat der Formel (R<sup>ii</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>iii</sup>, worin R<sup>ii</sup> und R<sup>iii</sup> jeweils für ein C<sub>1-6</sub> Alkyl stehen, in Anwesenheit einer Base wie Cäsiumcarbonat in einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise THF umgesetzt, um den entsprechenden Ester (VI)<sup>ii</sup> zu bilden. Solche Ester können in die entsprechenden Alkohole mittels des oben angegebenen Verfahrens umgewandelt werden. Alternativ dazu können sie unter sauren Bedingungen zu der Säure hydrolysiert werden, gefolgt von der Bildung des gemischten Anhydrids und der schließlichen Reduktion eines solch gemischten Anhydrids zu dem entsprechenden Alkohol der Formel (V)<sup>ii</sup>.

**[0067]** Alternativ dazu können obige Verbindungen, worin n für 2 steht mittels standardisierter Säure katalysierter Cyclisierung des entsprechenden Phenylalkohols der Formel (XII) mit einem geeigneten Aldehyd der Formel CHO-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>iv</sup> oder dem entsprechenden Acetal der Formel (R<sup>v</sup>O)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>iv</sup>, worin R<sup>iv</sup> und R<sup>v</sup> jeweils unabhängig für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylgruppe stehen, in Anwesenheit einer Lewisäure wie Titaniumtetrachlorid in einem geeigneten Lösemittel wie Dichlormethan, synthetisiert werden, siehe Schema 3 unten.

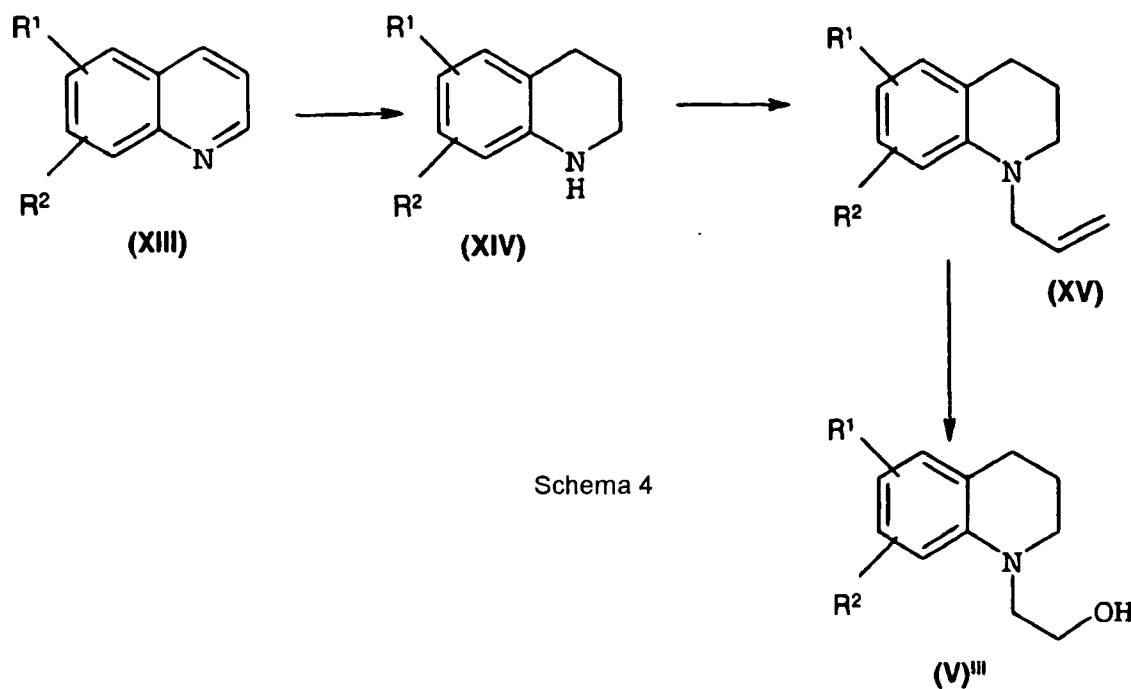


Schema 3

[0068] Die Verbindungen der Formel (V), worin



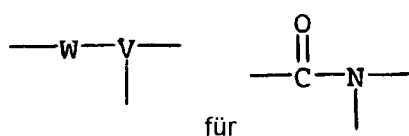
können wie in Schema 4 gezeigt aus den geeigneten Chinolinen der Formel (XIII) hergestellt werden.



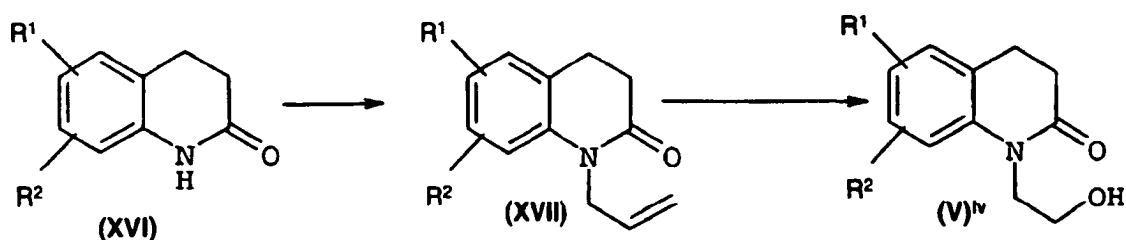
Schema 4

[0069] Solche Chinoline werden zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen durch Reduktion, beispielsweise durch Hydrierung in Anwesenheit des Ammoniumformats und eines geeigneten Katalysators wie Palladium auf Kohle in einem geeigneten Lösemittel wird Methanol umgewandelt. Das Tetrahydrochinolin wird dann mit Allylhalogenid beispielsweise Allylbromid in Anwesenheit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid in einem geeigneten Lösemittel wird Dimethylformamid (DMF) alkyliert. Die Doppelbindung der Allylgruppe wird dann beispielsweise mittels Ozonolyse gespalten. Das gebildete Zwischenproduktosonid wird mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid unter Bildung des entsprechenden Alkohols reduziert. Alternativ dazu kann eine solche Doppelbindung beispielsweise mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Anwesenheit eines geeigneten Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid gespalten werden.

[0070] Die Verbindungen der Formel (V), worin



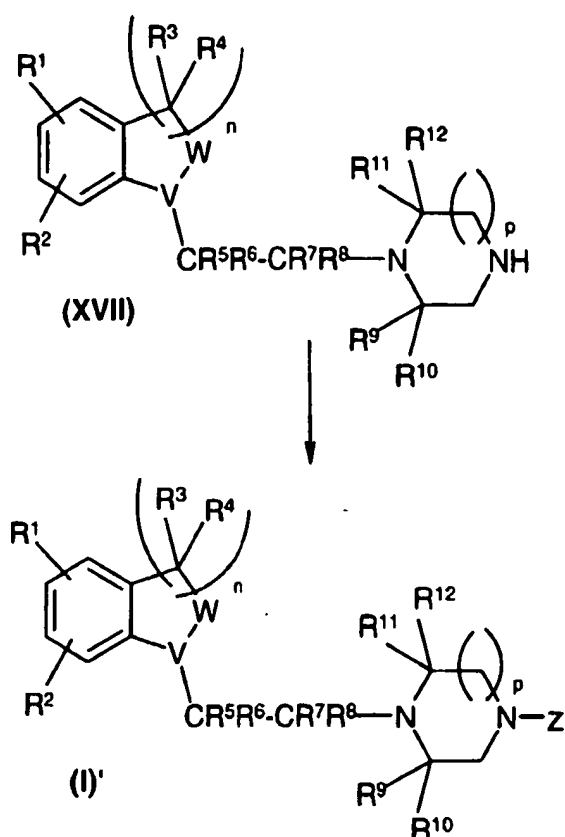
steht können wie in Schema 5 gezeigt aus dem geeigneten 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin der Formel (XVI) hergestellt werden.



Schema 5

**[0071]** Solche 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoline können mit einem Allylhalogenid, beispielsweise Allylbromid in Anwesenheit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid in einem geeigneten Lösemittel wie Dimethylformamid (DMF) alkyliert werden. Die Allylgruppe kann in den entsprechenden Alkohol mittels des oben gezeigten Verfahrens umgewandelt werden.

**[0072]** Die Verbindungen der Erfindung können ebenso mittels Umsetzung des entsprechenden Amins der Formel (XIX) mit einer Verbindung der Formel  $Z-L^{iii}$  synthetisiert werden, worin  $L^{iii}$  für eine Abgangsgruppe wie ein Triflat oder ein Halogenid wie Bromid oder Iodid steht.

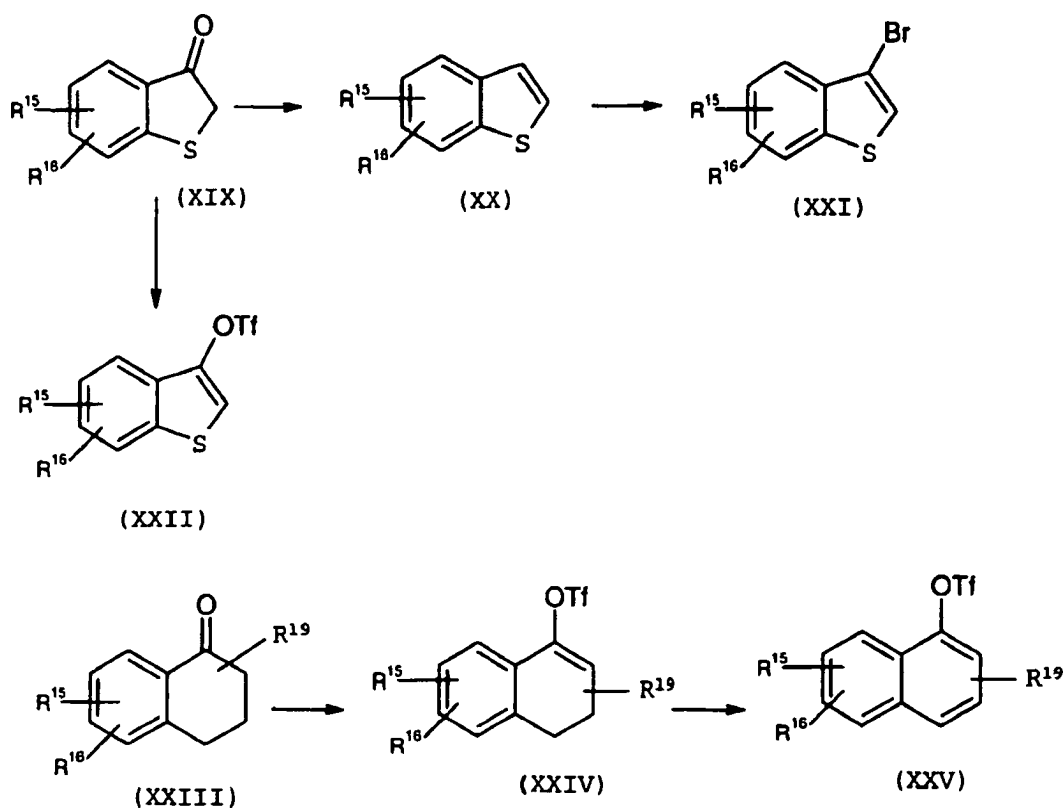


Schema 6

**[0073]** Solche Reaktionen werden im allgemeinen in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie Palladiumacetat und einer Base wie Kalium-tert-butoxid ausgeführt.

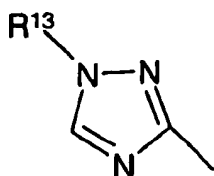
**[0074]** Solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel  $Z-L^{iii}$ , worin  $L^{ii}$  für eine Halogensgruppe wie Brom steht sind kommerziell erhältlich. Alternativ dazu können sie gemäß in der Literatur bekannter Vorgehensweisen, wie durch Bromierung der entsprechenden aromatischen Gruppe mit NBS, synthetisiert werden. Zwischenprodukte, wobei  $L^{iii}$  für ein Triflat steht, können mittels im Fachgebiet gekannter Verfahren aus den ent-

sprechenden Ketonen in Anwesenheit des Trifluormethansulfonsäure hergestellt werden. Solche Zwischenprodukte sind in Schema 7 für eine Verbindung gezeigt, worin Z steht für (i) und (xii), aber es wird angenommen, dass ein solches Verfahren für jeden anderen Wert von Z verwendet werden kann. Es wird ebenfalls angenommen, dass für die Verbindungen, worin Z für (xxi) bis (xxv) steht, der Linker -T- während jedes dieser Verfahren geschützt werden muss, speziell für Verbindungen worin -T- steht für -C(O)- oder -CH=CH-.



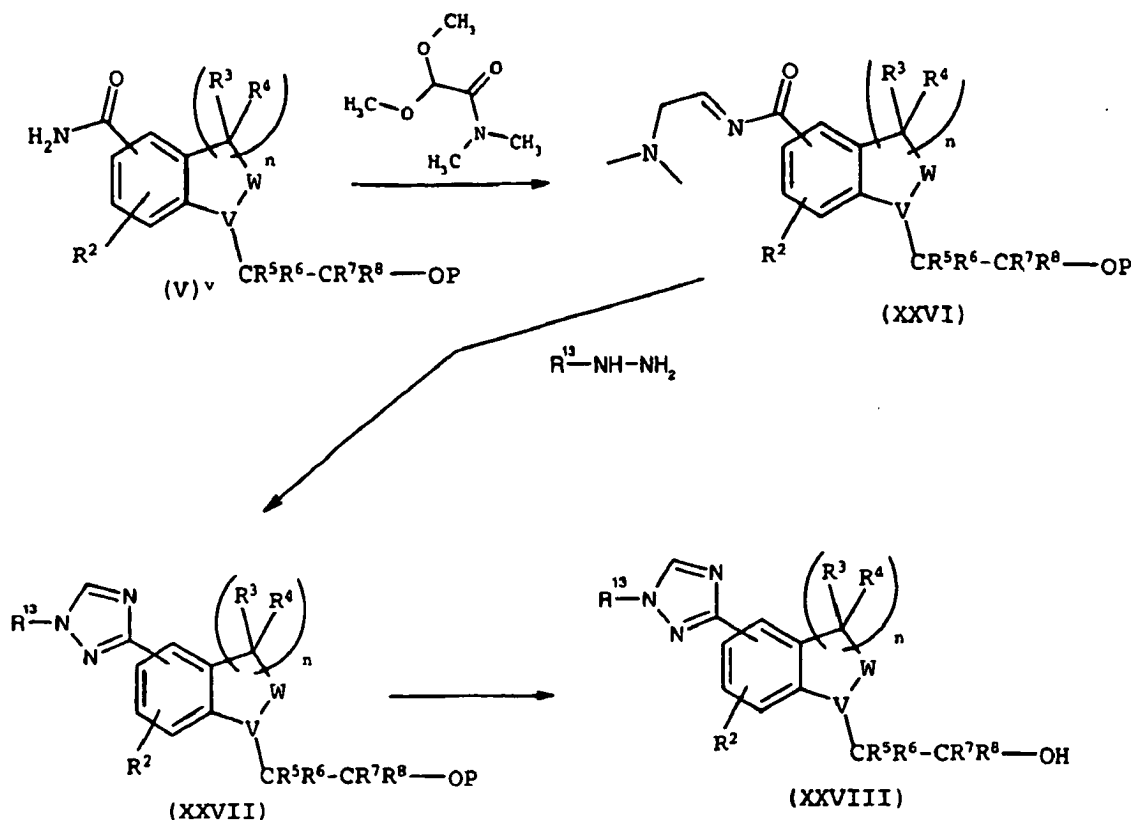
Schema 7

[0075] Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> für



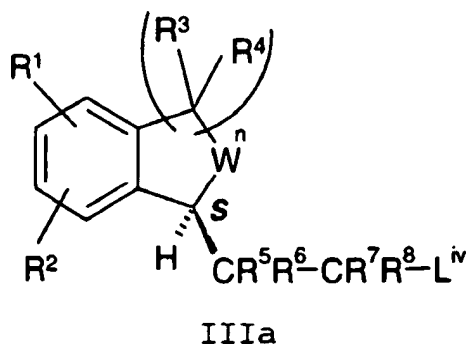
steht, können aus den entsprechenden Amidzwischenprodukten der Formel (V)<sup>v</sup> synthetisiert werden, worin der Alkoholrest mit einer geeigneten Alkoholschutzgruppe P geschützt ist, wie es in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben ist.

[0076] Solche Zwischenprodukte werden mittels Umsetzung mit Dimethylformamiddimethylacetal in einem geeigneten Lösemittel wie Toluol cyclisiert, gefolgt von der Umsetzung mit dem entsprechenden Hydrazin der Formel R<sup>13</sup>-NH-NH<sub>2</sub> in einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise Methanol. Dann werden die Alkohole mittels Verfahren von den Schutzgruppen befreit, die im Fachgebiet bekannt sind, wie jene, die in Greene und Wuts, Protecting Groups in Organic Syntheses, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben werden.



Schema 8

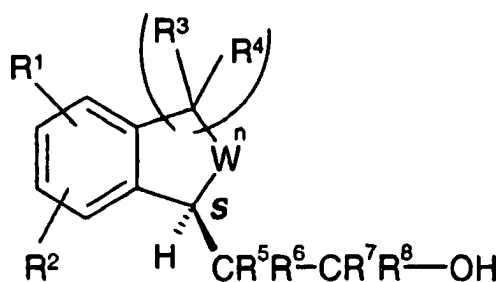
[0077] Wie oben beschrieben, können die Verbindungen der Erfindung ein asymmetrisches Zentrum aufweisen, wobei diese Verbindungen, beispielsweise Verbindungen der Formel Ia, auf ähnliche Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin  $n$  und  $R^1$  bis  $R^8$  die für Formel I oben definierten Bedeutungen haben,  $-W-$  für  $-CH_2-$ ,  $-O-$  oder  $-S-$  steht und  $L^{iv}$  für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel (IV), hergestellt werden können.

[0078] Die Reaktion wird vorzugsweise unter denselben Bedingungen wie oben beschrieben, wie in Anwesenheit einer Base wie Kaliumcarbonat, in einem organischen Lösemittel, wie einem polaren aprotischen Lösemittel, beispielsweise Acetonitril, bei einer Temperatur von  $20^\circ C$  bis  $100^\circ C$  ausgeführt. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen sind Mesylat, Tosylat, Triflat, Chlorid, Bromid und Iodid.

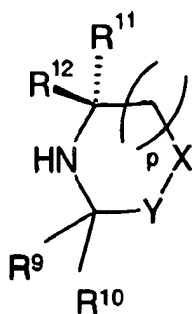
[0079] Die Zwischenproduktverbindungen der Formel (IIIa) können beispielsweise aus den entsprechenden Alkoholen der Formel:

**(Va)**

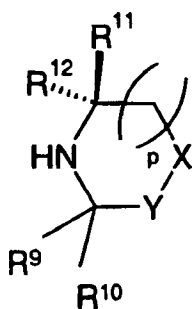
worin die Substituenten die für die Formel (IIIa) oben definierten Bedeutungen haben mittels in der Literatur bekannten Standardverfahren, wie denen in March, Advanced Organic Chemistry, 4. Ausgabe, beispielsweise den auf den Seiten 353 und 354 erwähnten Verfahren, hergestellt werden.

**[0080]** Diese Alkohole der Formel (Va) können mittels in der Literatur bekannter Verfahren wie beispielsweise dem in TenBrink et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 2435-2437, beschriebenen Verfahren, hergestellt werden.

**[0081]** Auf dieselbe Weise können Verbindungen der Erfindung, die zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, wie die Verbindungen der Formel (Ib) haben, durch Umsetzung der entsprechenden chiralen Zwischenprodukte wie einer Verbindung der Formel (IIIa) mit einer Verbindung der folgenden Formel hergestellt werden:

**(IVa)**

**[0082]** Für die Verbindungen der Formel (Ic) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIa) mit einer Verbindung der Formel:

**(IVb)**

worin die Substituenten die für die Formeln (Ib) und (Ic) oben definierten Bedeutungen haben.

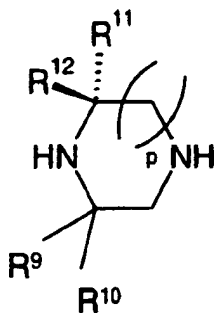
**[0083]** Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit einer Base wie Kaliumcarbonat, in einem organischen Lösemittel wie einem polaren aprotischen Lösemittel, beispielsweise Acetonitril bei einer Temperatur von 20°C bis 100°C ausgeführt. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen sind Mesylat, Tosylat, Triflat, Chlorid, Bromid und Iodid.

**[0084]** Es wird angenommen, dass die Verbindungen der Formeln (Ib) und (Ic) ebenfalls durch die Herstellung der Verbindungen der Formel (Ia) als racemisches Gemisch, gefolgt von der Trennung der entsprechenden



Isomere, hergestellt werden können.

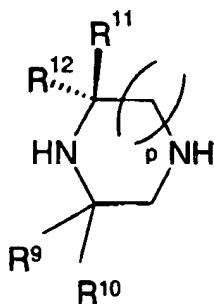
**[0085]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin -X-Y-für -N(Z)-CH<sub>2</sub>- steht, können mittels Umsetzung des ungeschützten Piperazins der Formel



mit einer Verbindung der Formel Z-L<sup>iii</sup> synthetisiert werden.

**[0086]** Solche Reaktionen werden im allgemeinen in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators wie Palladiumacetat, BINAP ((R)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) und einer Base wie Cäsiumcarbonat ausgeführt.

**[0087]** Auf dieselbe Weise können die Zwischenprodukte der Formel (IVb), worin -X-Y- für -N(Z)-CH<sub>2</sub>- steht mittels Umsetzung des ungeschützten Piperazins der Formel

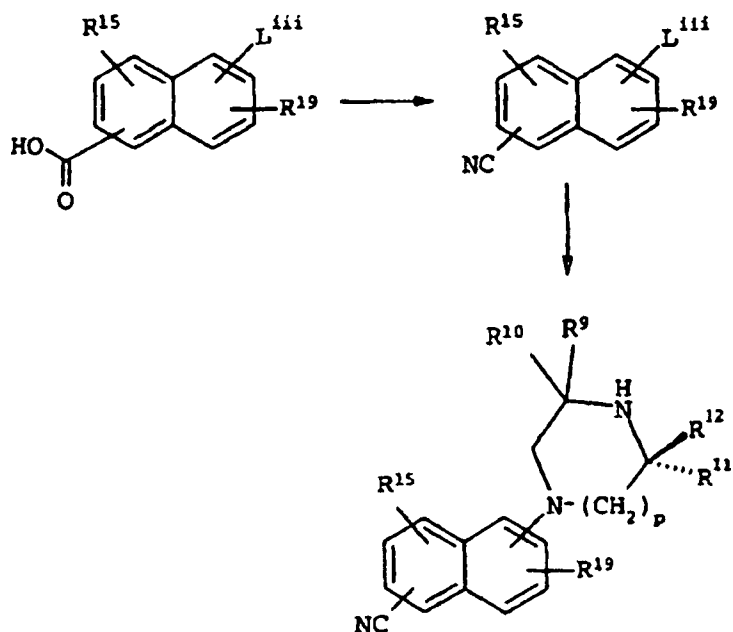


mit einer Verbindung der Formel Z-L<sup>iii</sup>, mittels den wie oben beschriebenen Reaktionsbedingungen synthetisiert werden.

**[0088]** Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel (IVa) sind weiter unten gezeigt. Diese Verfahren führen zu Verbindungen worin -X-Y- für -N(Z)-CH<sub>2</sub>- für Verfahren (a) bis (l) oder -C(Q)(Z)-CH<sub>2</sub>- für Verfahren (m) steht und worin Z verschiedene Werte und mehrere Substitutionsmuster aufweist. Zusätzliche Verfahren (n) bis (s) zeigen Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (IIIa) mit unterschiedlichen Werten für R<sup>i</sup>. Jedes einer Vielzahl an Zwischenprodukten der Formel (IVa) kann zur Herstellung der Ausgangsmaterialien verwendet werden und kann auch zur Erhaltung der entsprechenden Zwischenprodukte der Formel (IVb) verwendet werden. Sie alle verwenden den gemeinsamen Schritt der Umsetzung des ungeschützten Piperazins mit einer Verbindung der Formel Z-L<sup>iii</sup> mittels der oben beschriebenen Bedingungen, wenn es nicht anders angegeben ist.

#### Referenzverfahren a)

**[0089]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xii)<sub>a</sub> steht und R<sup>16</sup> für CN steht, können wie im Schema unten gezeigt:

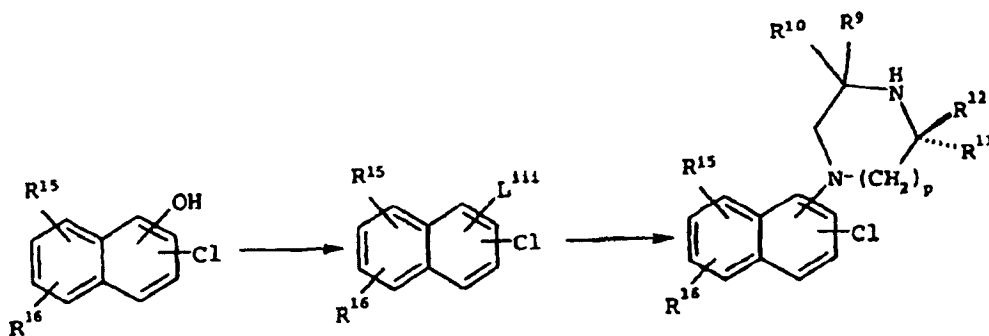


mittels Umwandlung der Naphthalinsäure in das entsprechende Naphthonitril, gefolgt von der Umsetzung mit dem ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, hergestellt werden. Die letzte Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösemittel wie Toluol und in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators wie Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), (R)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) und einer Base wie Natrium-tert-butoxid ausgeführt.

**[0090]** Der Säurerest wird in das Nitril mittels im Fachgebiet allgemein bekannter Verfahren umgewandelt, beispielsweise kann die Reaktion in Anwesenheit eines Aktivierungsmittels wie Methansulfonylchlorid und Umsetzung des reaktiven Zwischenprodukts mit Ammoniak in einem organischen Lösemittel wird Pyridin ausgeführt werden. Eine weitere Zugabe von Methansulfonylchlorid dehydriert das Zwischenproduktcarboxamid zu dem Nitril.

#### Referenzverfahren b)

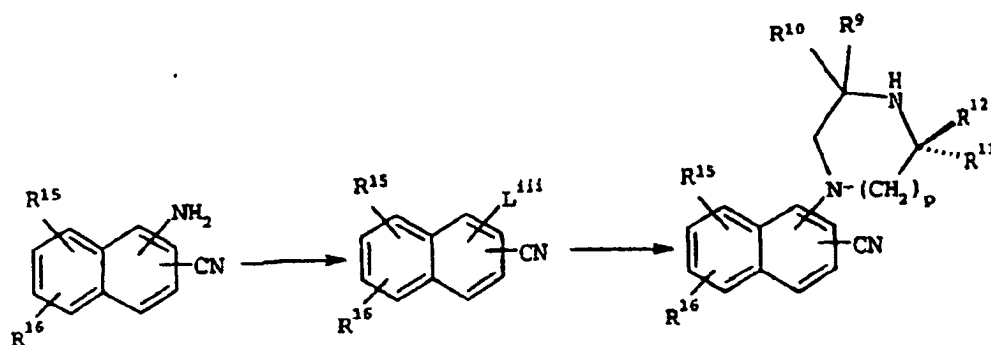
**[0091]** Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für  $(xii)_a$  und  $R_{19}$  für Cl steht, können wie im Schema unten gezeigt:



mittels Umsetzung des Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^{ix}$ , wie oben beschrieben, hergestellt werden. Wenn die  $L^{ix}$  Gruppe für ein Triflat steht, kann die Umsetzung des Alkohols beispielsweise in einem organischen Lösemittel wie THF in Anwesenheit einer Base wie Natrium-tert-butoxid und einem Triflatmittel wie beispielsweise N-Phenyltrifluormethansulfonimid, ausgeführt werden.

#### Referenzverfahren c)

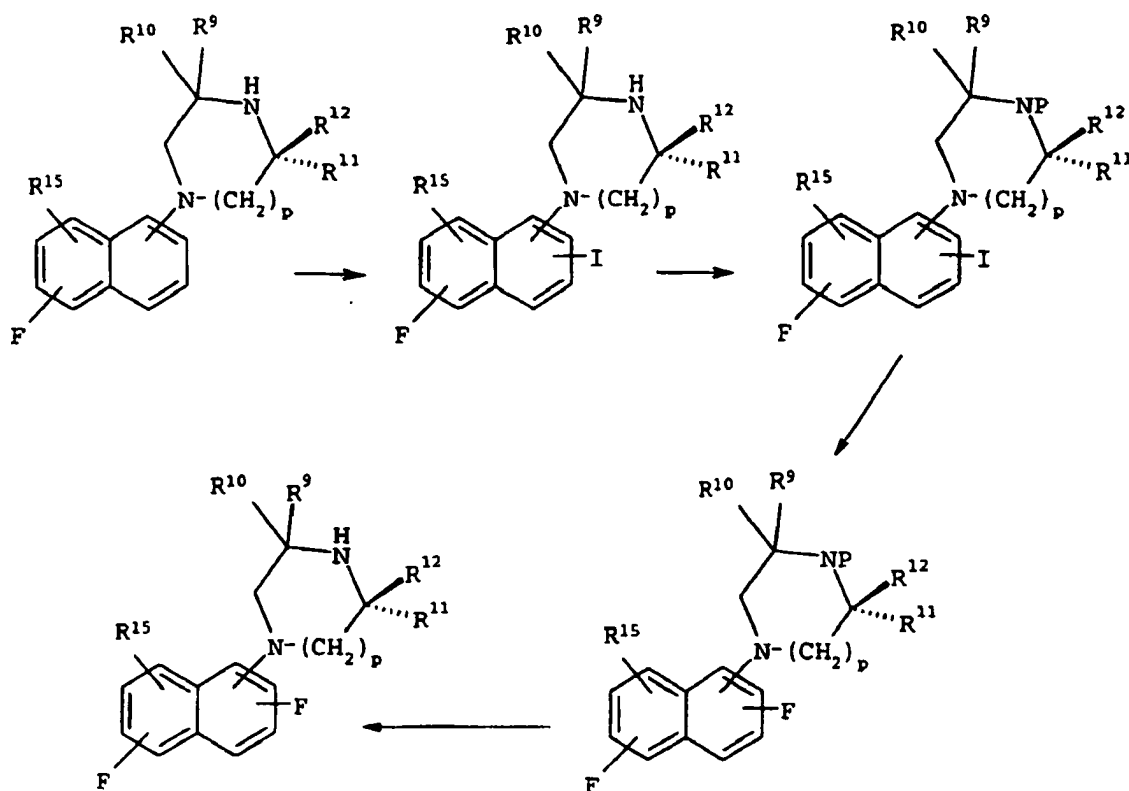
**[0092]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für  $(xii)_a$  steht und  $R_{19}$  für CN steht, können ebenfalls wie in dem Schema unten gezeigt:



mittels Umsetzung der Aminogruppe des entsprechenden Aminonaphthonitrils in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^{III}$ , gefolgt von der Umsetzung mit dem ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, hergestellt werden. Wenn die  $L^{III}$  Gruppe für ein Halogenid steht, kann die Reaktion beispielsweise in Anwesenheit von Kupfer(I)halogenid und salpetrige Säure, die aus einem Gemisch aus wässrigem Natriumnitrit und einer Säure wie Chlorwasserstoffsäure gebildet wird, hergestellt werden.

#### Referenzverfahren d)

**[0093]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für  $(xii)_a$  steht und  $R^{16}$  und  $R^{19}$  beide für F stehen, können wie im Schema unten gezeigt, hergestellt werden.



**[0094]** Eine Jodgruppe wird in den Naphtalinring eingeführt, gefolgt von dem Schutz des Stickstoffatoms mit einer geeigneten Schutzgruppe P, Umwandlung der Iodgruppe in eine Fluorgruppe und schließliche Schutzgruppenabspaltung.

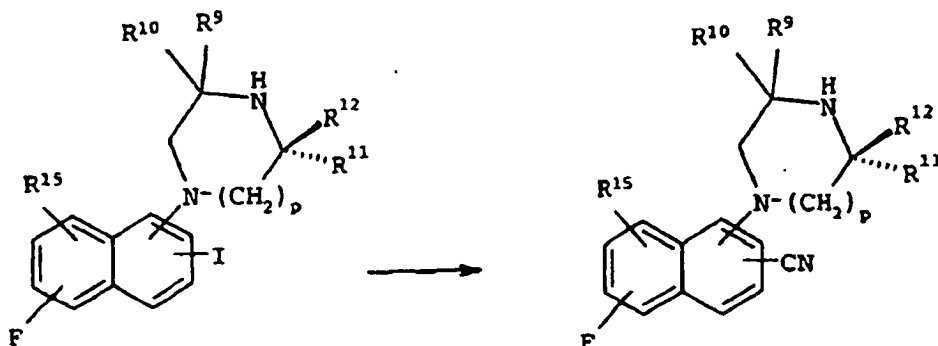
**[0095]** Die Einführung der Iodgruppe wird vorzugsweise mittels allgemeiner Iodierungsbedingungen, wie in Anwesenheit eines Gemisches aus Bis(pyridin)iodonium(I)tetrafluorborat und Tetrafluorborsäure, in einem organischen Lösemittel wird Dichlormethan ausgeführt.

**[0096]** Das Stickstoffatom kann mittels allgemeiner Bedingungen wie in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben geschützt werden. Eine geeignete Schutzgruppe ist beispielsweise CBZ. Diese Schutzgruppen können gemäß den ebenfalls in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschriebenen Verfahren

abgespalten werden.

**[0097]** Die Iodgruppe wird in eine Fluorgruppe in Anwesenheit eines N-Fluorbenzolsulfonimids und einer Base wie tert-Butyllithium in einem organischen Lösemittel wie Tetrahydrofuran umgewandelt.

**[0098]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xii)<sub>a</sub> steht und R<sup>16</sup> für F steht und R<sup>19</sup> für CN steht können wie im unten gezeigten Schema:

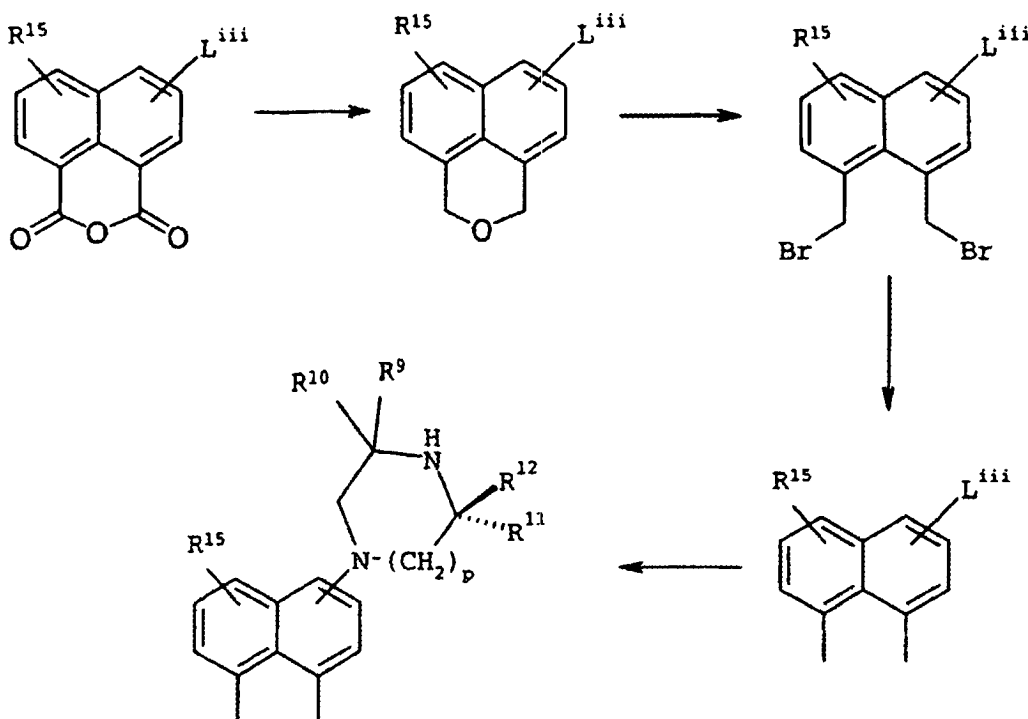


mittels Umwandlung der Iodgruppe in die entsprechende Nitrilgruppe hergestellt werden.

**[0099]** Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Cyanids wie Kaliumcyanid, eines Katalysators wie Kupfer(I)iodid und eines Palladiumkatalysators wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in einem organischen Lösemittel wie Tetrahydrofuran, hergestellt. Das Reaktionsgemisch wird vorzugsweise beispielsweise bei einer Temperatur von etwa 100°C erhitzt.

#### Referenzverfahren e)

**[0100]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xii)<sub>a</sub> steht und R<sup>16</sup> und R<sup>19</sup> beide für Methyl stehen, können wie im Schema unten gezeigt hergestellt werden



worin das 1H,3H-Naphtho[1,8-cd]pyran-1,3-dion zu dem entsprechenden 1H,3H-Naphtho[1,8-cd]pyran reduziert wird. Dann wird der Pyranring des 1H,3H-Naphtho[1,8-cd]pyrans unter Bildung des entsprechenden Bis(bromomethyl)naphthalinderivats geöffnet, das nachfolgend zu der Dimethylverbindung umgewandelt wird. Die Umsetzung mit dem entsprechenden ungeschützten Piperazin wird wie oben beschrieben ausgeführt.

**[0101]** Die Reduktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid, in ei-

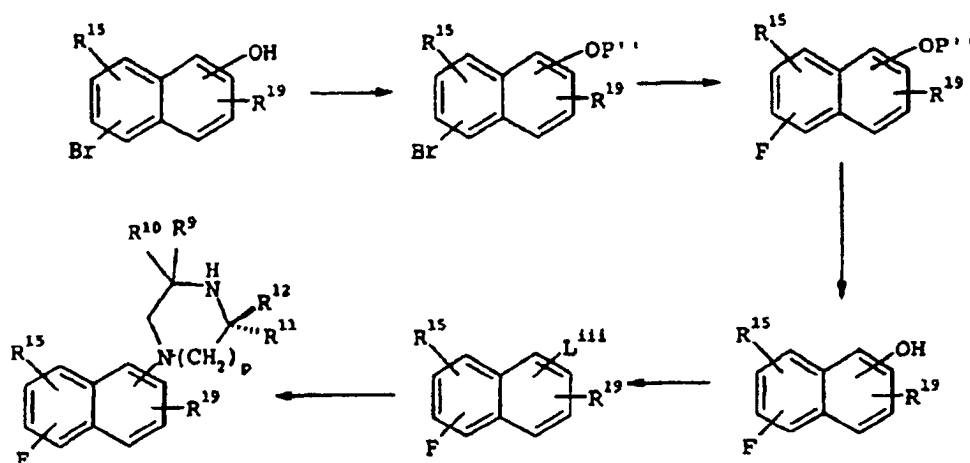
nem organischen Lösemittel wie Ethanol, gefolgt von der Umsetzung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure in einem organischen Lösemittel wie Dichlormethan und in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie Triethylsilan ausgeführt.

**[0102]** Der Pyranring wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Reagenzes wie Bortribromid in einem organischen Lösemittel wie Dichlormethan am Rückfluss geöffnet.

**[0103]** Die Dimethylverbindung wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid in Anwesenheit eines Aktivierungsmittels wie Silbernitrat in einem organischen Lösemittel wie Dimethylformamid hergestellt.

#### Referenzverfahren f)

**[0104]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa) worin Z für (xii)<sub>a</sub> steht und R<sup>16</sup> für F steht können wie in dem Schema unten:



worin die Naphtholverbindung mit einer geeigneten Alkoholschutzgruppe P'' geschützt ist, wie in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben, gefolgt von einer Umwandlung der Bromgruppe in eine Fluorgruppe hergestellt werden. Der Alkohol wird von den Schutzgruppen befreit und in eine geeignete Abgangsgruppe L''' umgewandelt und dann mit dem entsprechenden ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, umgesetzt.

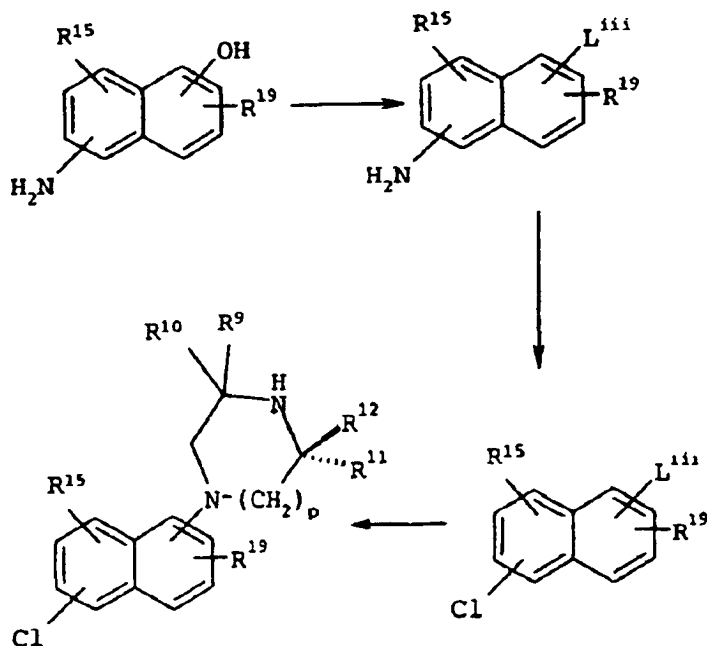
**[0105]** Der Alkohol kann mittels allgemeiner Bedingungen, wie in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben, geschützt werden und eine geeignete Schutzgruppe ist beispielsweise tert-Butyldimethylsilan. Diese Schutzgruppen können gemäß den Verfahren, die auch in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley and Sons beschrieben sind gespalten werden.

**[0106]** Die Bromgruppe wird in eine Fluorgruppe in Anwesenheit von N-Fluorbenzolsulfonimid und einer Base wie tert-Butyllithium in einem organischen Lösemittel wie Tetrahydrofuran umgewandelt.

**[0107]** Die Umwandlung des Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe wie ein Triflat kann in einem organischen Lösemittel wie THF in Anwesenheit einer Base wie Natrium-tert-butoxid und eines Triflatmittels wie beispielsweise N-Phenyltrifluormethansulfonimid ausgeführt werden.

#### Referenzverfahren g)

**[0108]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xii)<sub>a</sub> steht und R<sup>16</sup> für Cl steht können auch wie in dem Schema unten gezeigt:

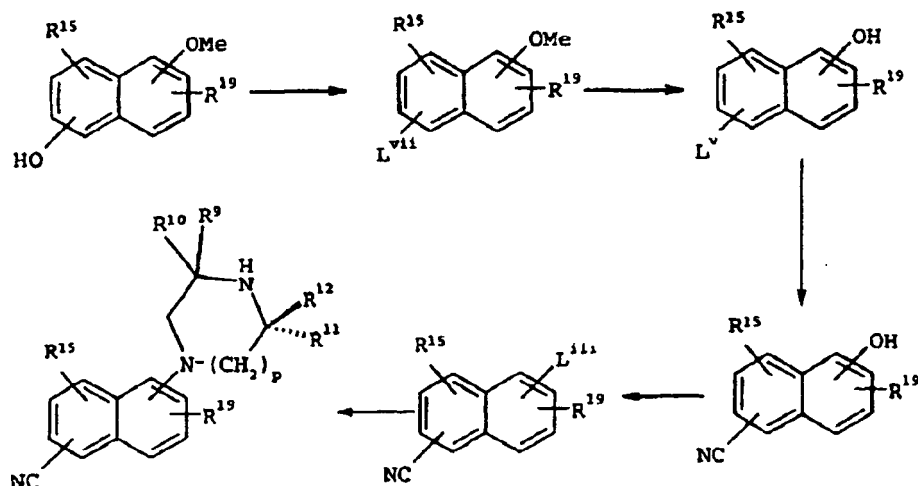


mittels Umwandlung des Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^{iii}$ , der Aminogruppe in eine Chlorgruppe, gefolgt von der Umsetzung mit einem ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, hergestellt werden. Wenn die  $L^{iii}$  Gruppe für ein Triflat steht kann die erste Reaktion beispielsweise in einem organischen Lösemittel wie THF in Anwesenheit einer Base wie Natrium-tert-butoxid und eines Triflatmittels wie beispielsweise N-Phenyltrifluormethansulfonimid ausgeführt werden.

**[0109]** Die Aminogruppe wird vorzugsweise mit Kupfer(I)chlorid und salpetrige Säure, die aus einem Gemisch aus wässrigem Natriumnitrit und einer Säure wie Chlorwasserstoffsäure hergestellt wird, umgesetzt werden.

Referenzverfahren h)

**[0110]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa) worin Z für  $(xii)_a$  steht und  $R^{16}$  für CN steht können ebenfalls wie in dem Schema unten gezeigt:



mittels Umwandlung des Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^v$ , Schutzgruppenabspaltung des Ethers unter Bildung eines Alkohols, Ersetzen von  $L^v$  durch eine Nitrilgruppe, Umwandlung des Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^{iii}$ , gefolgt von der Umsetzung mit dem ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, hergestellt werden.

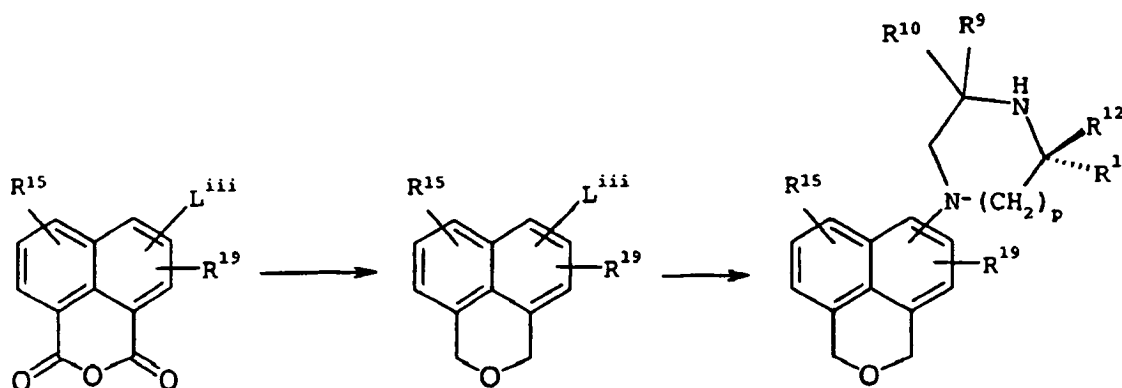
**[0111]** Die Umwandlungen des Alkohols in geeignete Abgangsgruppen  $L^{iii}$  und  $L^v$ , worin  $L^{iii}$  und  $L^v$  Gruppen für Triflat stehen, können beispielsweise in einem organischen Lösemittel wie THF in Anwesenheit einer Base wie Natrium-tert-butoxid und einem Triflatmittel wie beispielsweise N-Phenyltrifluormethansulfonimid ausgeführt werden.

**[0112]** Der Methylether wird mit Bortribromid in einem geeigneten organischen Lösemittel wie Dichlormethan von den Schutzgruppen befreit.

**[0113]** Das Ersetzen von L<sup>v</sup> durch eine Nitrilgruppe wird vorzugsweise durch Erhitzen der Verbindung in einem geeigneten organischen Lösemittel wie DMF in Anwesenheit von einem Cyanid wie beispielsweise Zinkcyanid und einem Palladiumkatalysator wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ausgeführt.

#### Verfahren i)

**[0114]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa) worin Z für (xxi) steht und m und s beide für 1 stehen und -T- für -O- steht, können wie in dem Schema unten gezeigt:

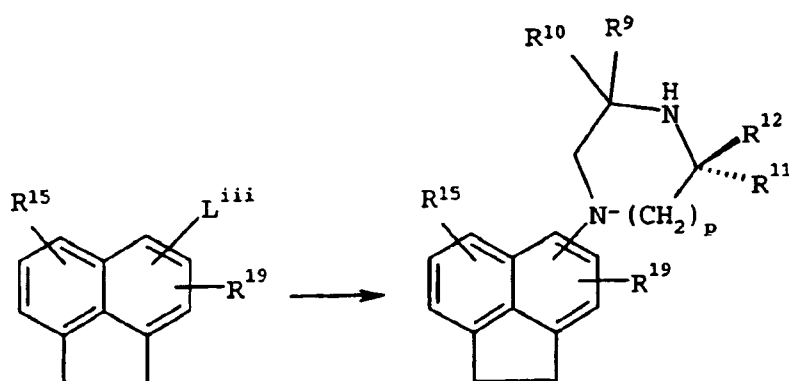


worin das 1H,3H-Naphtho[1,8-cd]pyran-1,3-dion zu dem entsprechenden 1H-3H-Naphtho[1,8-cd]pyran reduziert wird, gefolgt von der Umsetzung mit dem entsprechenden ungeschützten Piperazin, wie oben beschrieben, hergestellt werden.

**[0115]** Die Reduktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid in einem organischen Lösemittel, wie Ethanol, gefolgt von einer Umsetzung mit einer Säure, wie Trifluoressigsäure in einem organischen Lösemittel wie Dichlormethan und in Gegenwart eines ionischen Reduktionsmittels, wie Triethylsilan ausgeführt.

#### Verfahren j)

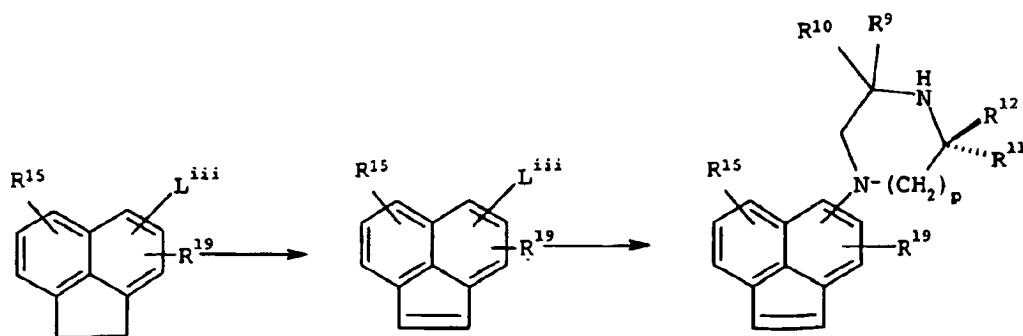
**[0116]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xxi) steht und -T- für -CH<sub>2</sub>- steht, können, wie dies im folgenden Schema für Verbindungen erläutert ist, worin m für 1 steht, s für 0 steht und L<sup>iii</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie Bromid



durch Umsetzung des entsprechenden 5-Brom-1,2-dihydroacenaphthylens mit dem entsprechend ungeschützten Piperazin hergestellt werden, wie dies oben beschrieben ist.

#### Verfahren k)

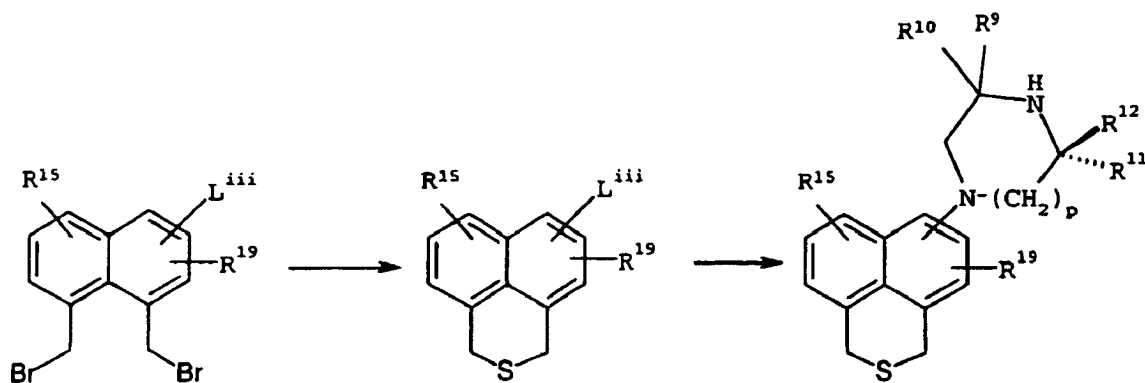
**[0117]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xxi) steht, sowohl m als auch s für 0 stehen und -T- für -CH=CH- steht, können aus dem entsprechenden 1,2-Dihydroacenaphthylen, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



durch die Aromatisierung in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes, wie DDQ und in einem geeigneten Lösemittel wie Dichlormethan, gefolgt von der Umsetzung des entsprechenden ungeschützten Piperazins hergestellt werden, wie dies oben beschrieben ist.

#### Verfahren I)

**[0118]** Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin Z für (xxi) steht, m und s beide für 1 stehen und -T- für -S- steht, können hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist

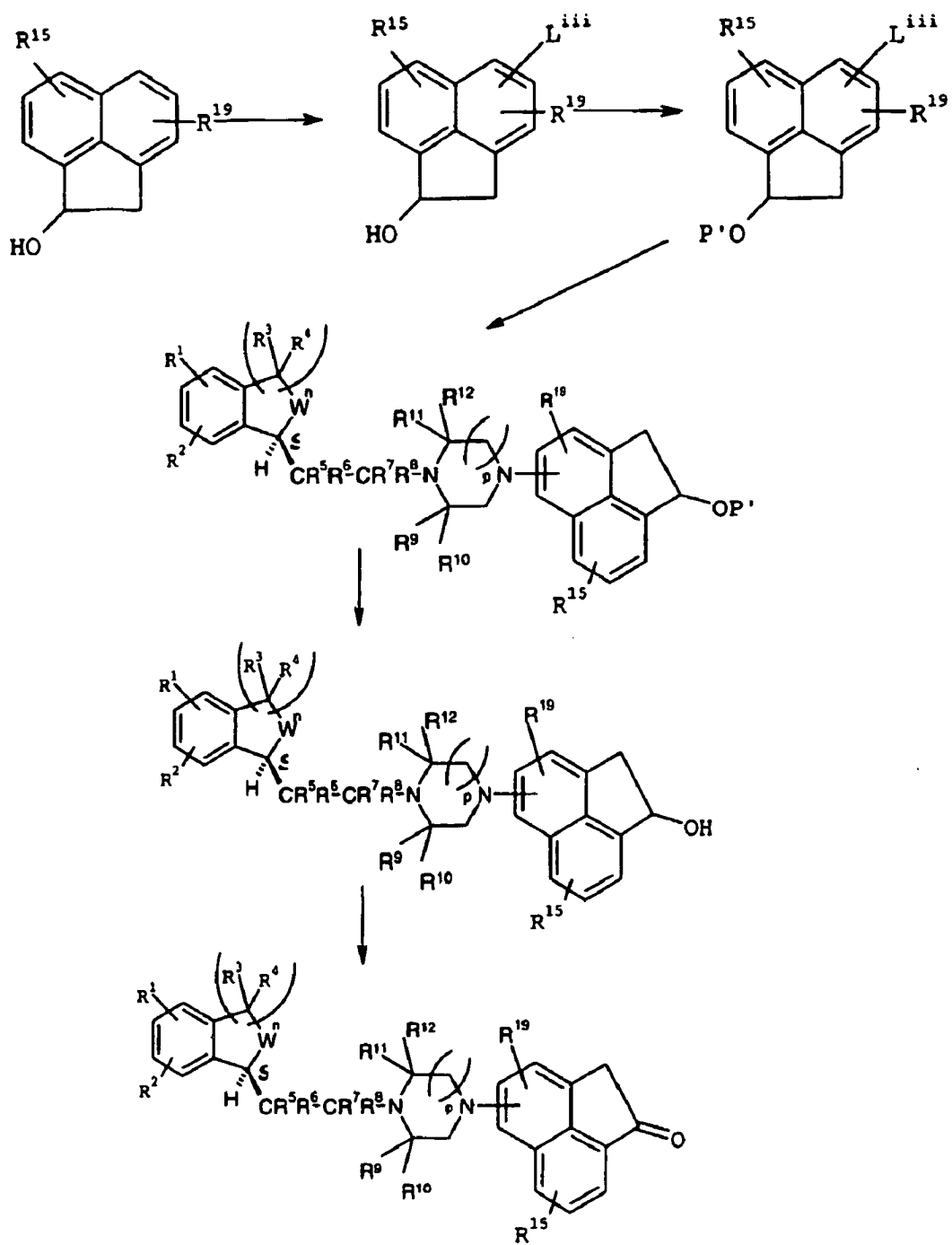


worin das Bis(brommethyl)naphthalinzwischenprodukt (oben beschrieben) unter Bildung des Thiopyranrings cyclisiert wird, wonach eine Umsetzung des entsprechenden ungeschützten Piperazins erfolgt, wie dies oben beschrieben ist.

**[0119]** Die Cyclisierung wird vorzugsweise mit einem Sulfid, wie Natriumsulfidnonahydrat, in einem organischen Lösemittel wie Dimethylformamid ausgeführt.

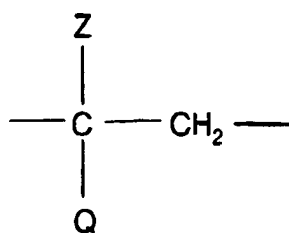
**[0120]** Die Verbindungen der Formel I, worin Z für (xxi) steht, m für 0 steht, s für 1 steht und -T- für -C(O)- steht, können aus dem entsprechenden 1,2-Dihydroacenaph-1-ol hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



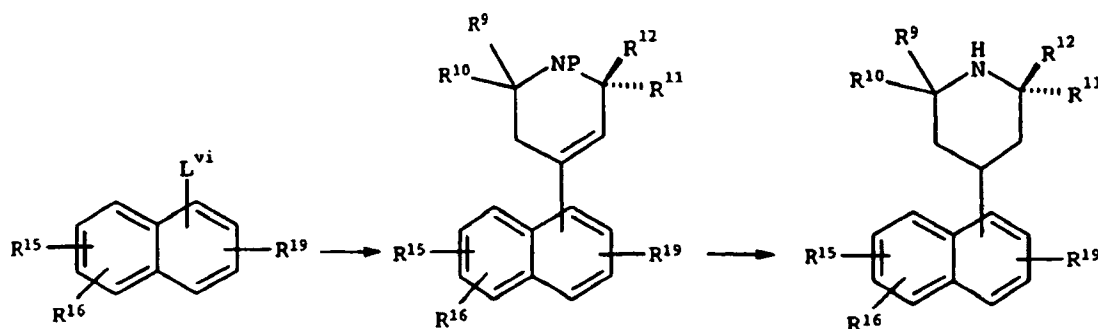


Verfahren m)

[0121] Die Zwischenprodukte der Formel (IVa), worin -X-Y- steht für



Q für Wasserstoff steht und beispielsweise Z für  $(xii)_a$  steht, können, wie dies im folgenden Schema beschrieben ist



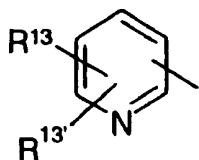
durch die Umsetzung der Z-L<sup>vi</sup> Verbindung, worin L<sup>vi</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie Triflat, mit einem N-geschützten 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridin hergestellt werden (das gemäß dem von Paul R. Eastwood in Tetrahedron Letters, 2000, 41, 3705-3708 beschriebenen Verfahren synthetisiert werden kann). Die Umsetzung wird in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat und eines Palladiumkatalysators, wie Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium-(II) in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF, unter Bildung des entsprechend geschützten 3,6-Dihydro-1(2H)-pyridins ausgeführt, das zum entsprechend geschützten Piperidin reduziert wird und dann von den Schutzgruppen befreit wird.

**[0122]** Die Piperidinverbindung kann durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Palladium auf Kohle in einem geeigneten Lösemittel wie Methanol hergestellt werden.

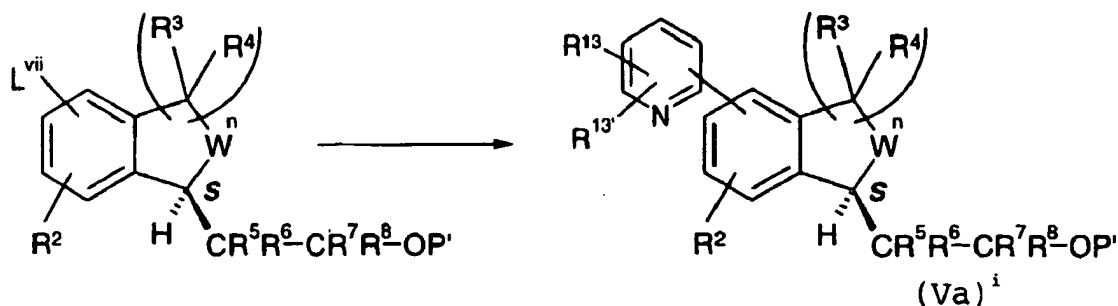
**[0123]** Die Schutzgruppenabspaltung des Piperidins kann gemäß der verwendeten Stickstoffschutzgruppe (P) ausgeführt werden. Geeignete Schutzgruppen sind in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben und umfassen tert-Butylcarboxyanyl (BOC), das beispielsweise in einem geeigneten Lösemittel wie Dichlormethan und in Gegenwart von Trifluoressigsäure abgespalten werden kann.

#### Verfahren n)

**[0124]** Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin R<sup>1</sup> steht für



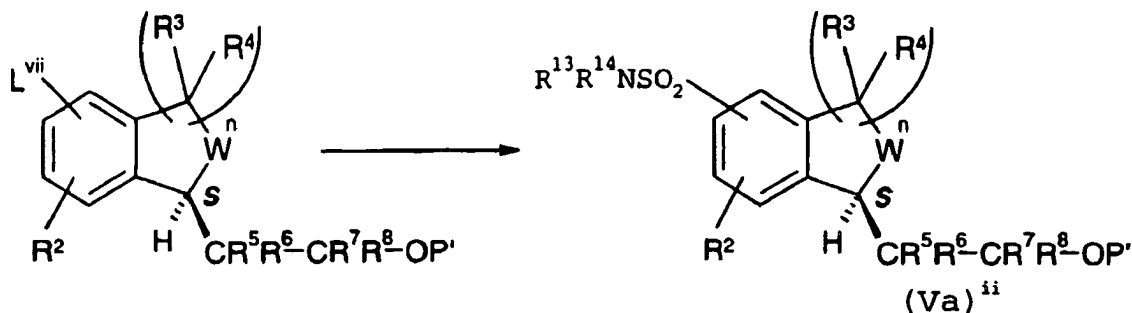
können aus den entsprechenden Alkoholen der Formel (Va) durch Schutzgruppenabspaltung gemäß geeigneter Bedingungen hergestellt werden, wie sie in Greene und Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben sind. Geeignete Schutzgruppen (P') sind auch in den obigen Literaturangaben beschrieben und umfassen die tert-Butyldimethylsilylgruppe. Diese Alkohole der Formel (Va) können, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



orin L<sup>vii</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe, wie Bromid steht, durch Umsetzung mit dem entsprechenden Dioxaborinanylpyridin hergestellt werden. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Lösemittels, wie Toluol und in Gegenwart eines Palladiumkatalysators ausgeführt, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und einer geeigneten Base, wie Kaliumhydroxid.

## Verfahren o)

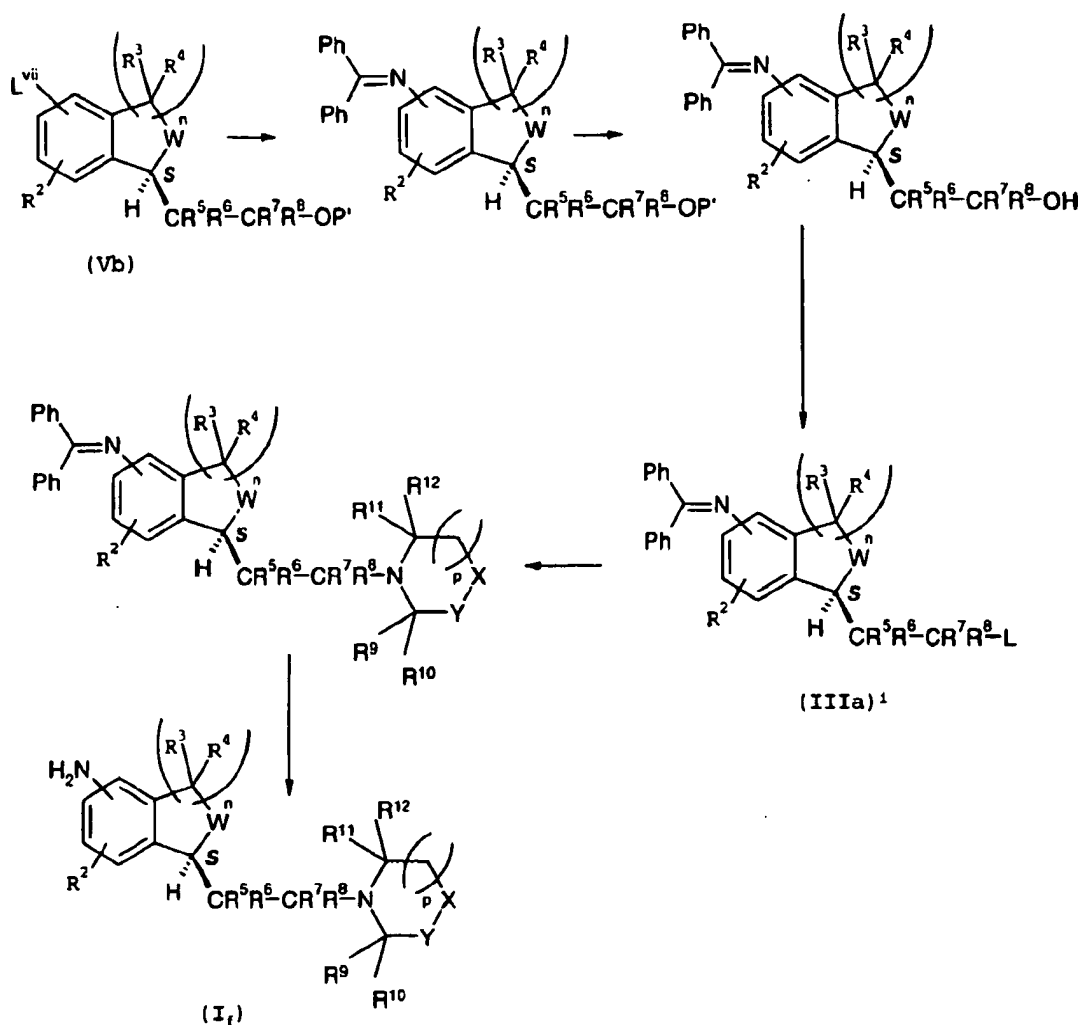
[0125] Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin  $R^1$  für  $SO_2NR^{13}R^{14}$  steht, können aus den entsprechend geschützten Alkoholen der Formel (Va)<sup>ii</sup> durch Schutzgruppenabspaltung gemäß geeigneter Bedingungen hergestellt werden, wie sie in Greene und Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben sind. Geeignete Schutzgruppen ( $P'$ ) werden auch in den obigen Literaturstellen beschrieben und umfassen tert-Butyldimethylsilylgruppen. Die Alkohole der Formel (Va)<sup>ii</sup> können, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



worin  $L^{vii}$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie Bromid, durch Bildung des entsprechenden Sulfonamids hergestellt werden. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, wie Tetrahydrofuran und in Gegenwart von Schwefeldioxid und einer geeigneten Base, wie n-Butyllithium, ausgeführt, wonach die Umsetzung in einem geeigneten Lösemittel, wie Dichlormethan in Gegenwart von N-Chlorsuccinimid und dem entsprechenden Amin ( $HNR^{13}R^{14}$ ) erfolgt.

## Verfahren p)

[0126] Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21'}$  steht,  $t$  für 0 steht und  $R^{21'}$  für eine geschützte Aminogruppe steht, können aus den entsprechend geschützten Alkoholen der Formel (Vb), wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



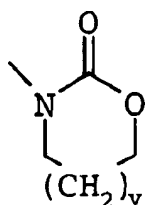
worin L<sup>vii</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie Bromid, durch Umsetzung mit einem geeigneten Imin, wie beispielsweise Benzophenonimin hergestellt werden. Geeignete Schutzgruppen (P') sind in Greene und Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben und umfassen tert-butyldimethylsilylgruppen. Diese geschützten Alkohole werden gemäß geeigneter Bedingungen von den Schutzgruppen abgespalten, wie dies in der obigen Referenz beschrieben ist, und werden anschließend in die Zwischenprodukte der Formel (IIIa)<sup>1</sup> umgewandelt.

**[0127]** Diese Zwischenprodukte der Formel (IIIa)<sup>1</sup> werden mit dem entsprechend ungeschützten Piperazin mittels der oben beschriebenen Standardbedingungen umgesetzt. Der letzte Schritt ist die Schutzgruppenabspaltung der geschützten Aminogruppe unter Bildung der entsprechenden freien Aminoverbindung der Formel (I<sub>f</sub>).

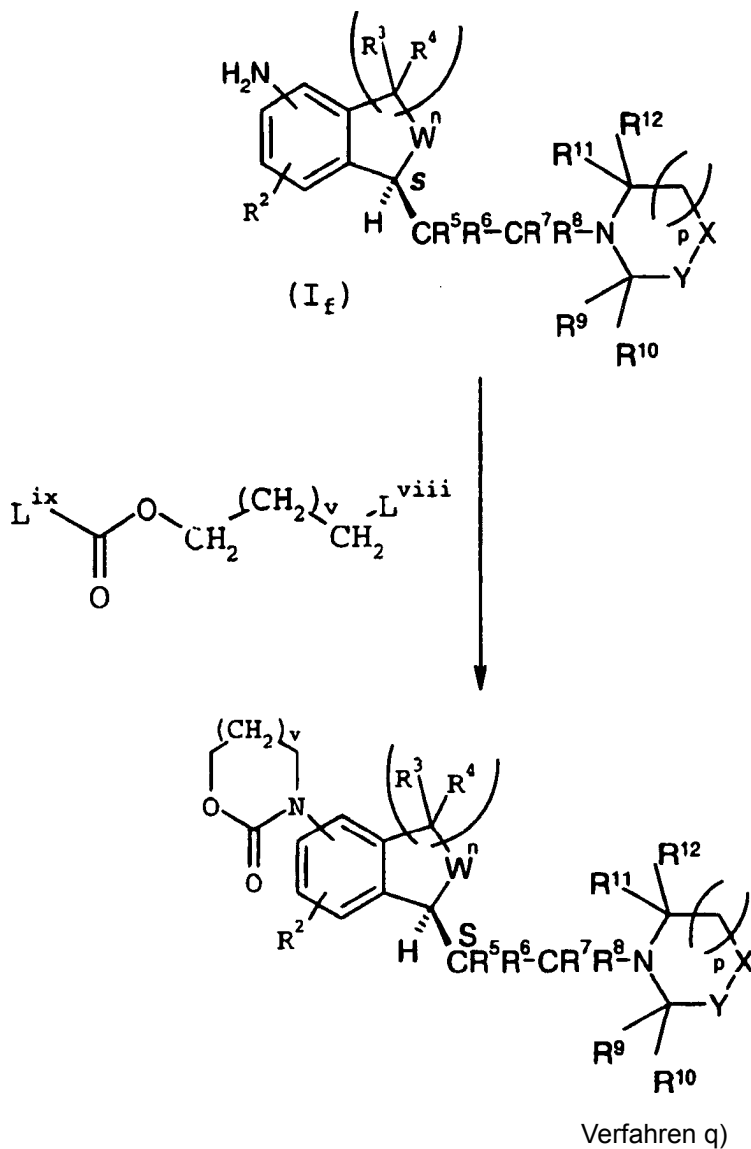
**[0128]** Die Verdrängung der L<sup>vii</sup> wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, wie Toluol, in Gegenwart eines Katalysators, wie Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, einem geeigneten Liganden, wie BINAP und einer geeigneten Base, wie Natrium-tert-butoxid ausgeführt.

**[0129]** Die Aminogruppe wird vorzugsweise in milden basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Gegenwart eines geeigneten Lösemittels, wie Methanol, von den Schutzgruppen befreit.

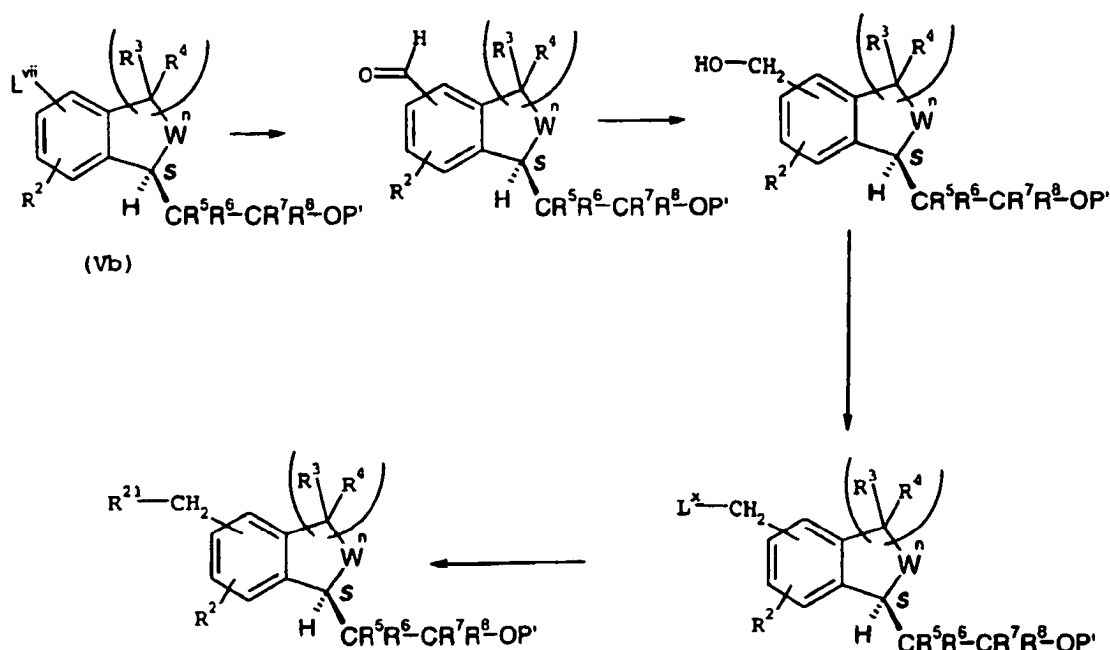
**[0130]** Die Verbindungen der Formel (I<sub>f</sub>) können als Zwischenprodukte zur Synthese von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-R<sup>21</sup> steht, worin t für 0 steht und R<sup>21</sup> steht für



durch Umsetzung mit  $L^{viii}-CH_2-(CH_2)_v-CH_2-O-CO-L^{ix}$ , worin sowohl  $L^{vii}$  und  $L^{ix}$  für geeignete Abgangsgruppen stehen, wie beispielsweise Chlorid, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF verwendet werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist:



**[0131]** Die Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin  $R^1$  für  $-CH_2-R^{21}$  steht, können aus den entsprechend geschützten Alkoholen der Formel (Vb) hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist

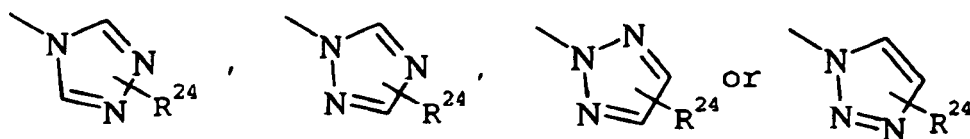


worin  $L^{vii}$  und  $L^x$  für geeignete Abgangsgruppen stehen und  $P'$  für eine geeignete Alkoholschutzgruppe steht, wie sie in Greene und Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben ist, beispielsweise eine tert-Butyldimethylsilylgruppe.

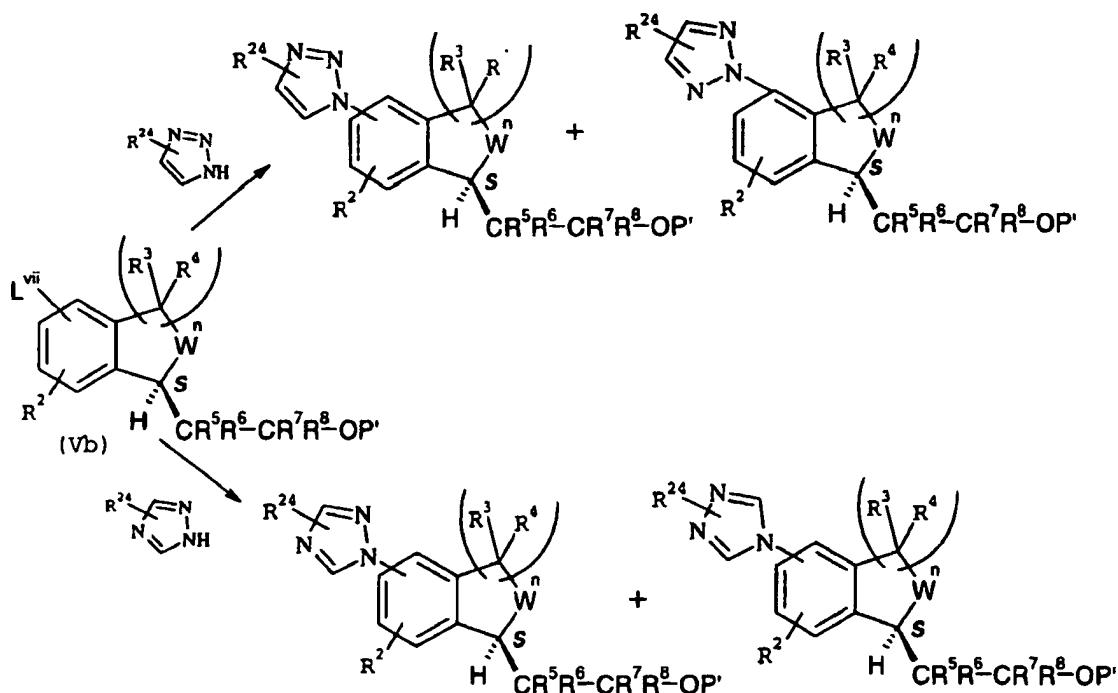
**[0132]** Das Zwischenprodukt (Vb) wird in das entsprechende Carboxaldehyd durch Umsetzung mit Dimethylformamid in Gegenwart einer geeigneten Base, wie tert-Butyllithium und in einem geeigneten Lösemittel, wie THF umgewandelt. Dieser Aldehyd wird zum entsprechenden Alkohol mittels Standardreduktionsmittel reduziert, wie beispielsweise Natriumborhydrid in einem geeigneten Lösemittel wie Ethanol. Der entstehende primäre Alkohol wird in eine geeignete Abgangsgruppe  $L^x$ , wie beispielsweise Mesylat, in Gegenwart von Mesylchlorid und einer geeigneten Base, wie Triethylamin umgewandelt. Dieses Mesylat wird anschließend mit der entsprechenden Stickstoff-enhaltenden Verbindung  $HR^{21}$  in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, und in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF abgespalten.

#### Verfahren r)

**[0133]** Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21}$  steht,  $t$  für 0 steht und  $R^{21}$  steht für



können aus den entsprechend geschützten Alkoholen der Formel (Vb) hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist



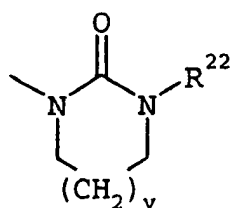
worin  $L^{vii}$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie beispielsweise Bromid, Chlorid, Iodid oder Mesylat. P steht für eine geeignete Alkoholschutzgruppe, wie sie in Greene und Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben ist, beispielsweise eine tert-Butyldimethylsilylgruppe.

**[0134]**  $L^{vii}$  Zwischenprodukts (Vb) wird durch Umsetzung des entsprechenden Triazols in einem geeigneten Lösemittel, wie DMF und in Gegenwart einer katalytischen Menge an Kupferiodid und in einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat, verdrängt.

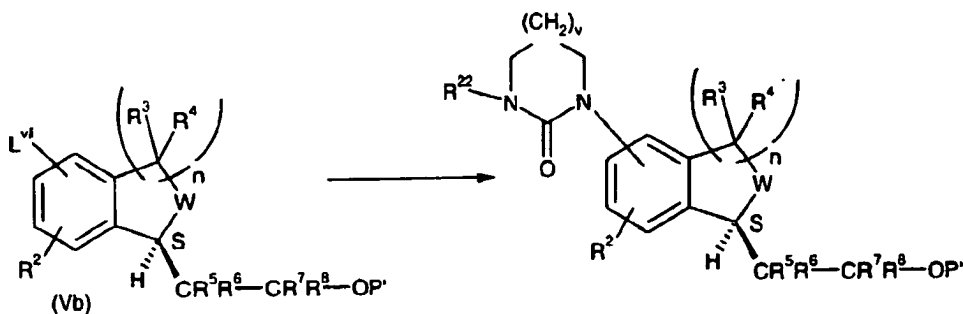
**[0135]** Es ist ersichtlich, dass das obige Reaktionsschema für Verbindungen erläutert ist, worin der Alkohol geschützt ist, es kann aber ebenso für die entsprechenden ungeschützten Alkohole ausgeführt werden, worin  $P'$  für Wasserstoff steht.

#### Verfahren S)

**[0136]** Die Zwischenprodukte der Formel (IIIa), worin  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21}$  steht, t für 0 steht und  $R^{21}$  steht für



können aus den entsprechenden geschützten Alkoholen der Formel (Vb) hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema für Verbindungen beschrieben ist, worin  $R^{21}$  für 2-Imidazolidinon steht



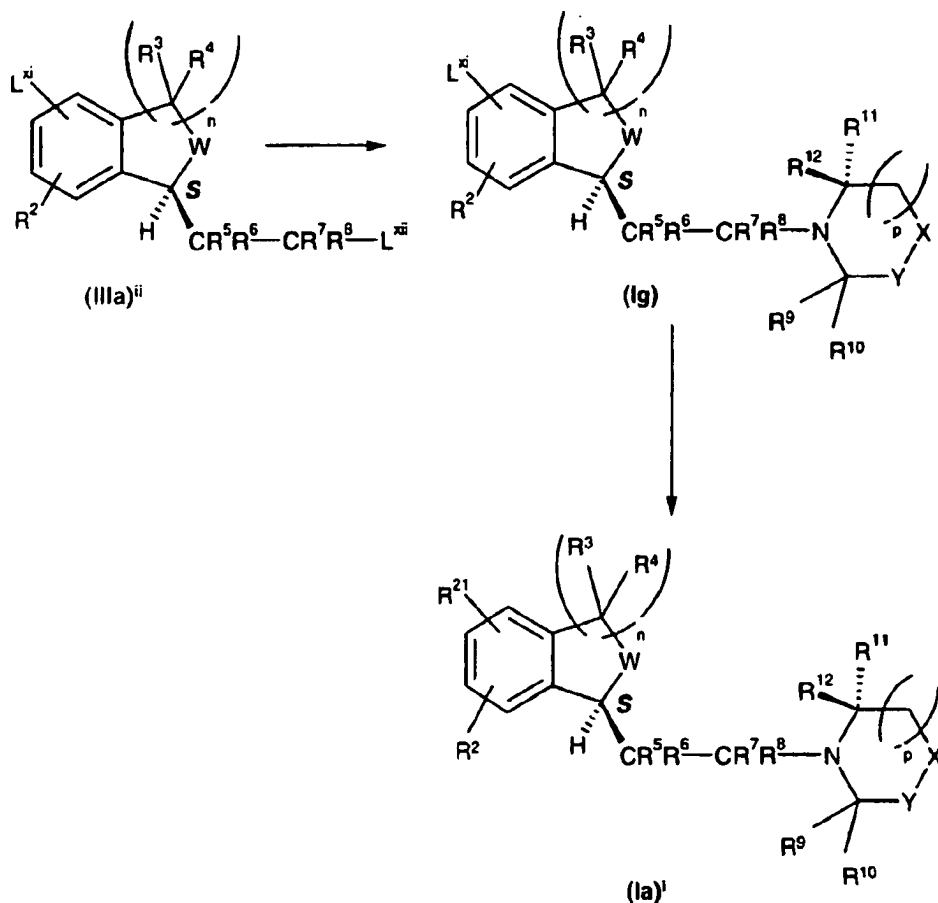
worin  $L^{vii}$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie beispielsweise Bromid, Chlor, Iodid oder Mesylat. P steht für eine geeignete Alkoholschutzgruppe, wie sie in Greene und Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben ist, beispielsweise eine tert-Butyldimethylsilylgruppe.

thesis, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons beschrieben ist, beispielsweise eine tert-Butyldimethylsilylgruppe.

[0137]  $L^{vii}$  des Zwischenprodukts (Vb) wird über eine Umsetzung mit dem entsprechenden Imidazolidinon in einem geeigneten Lösemittel wie DMF und in Gegenwart einer katalytischen Menge an Kupferiodid und einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat abgespalten.

[0138] Es ist ersichtlich, dass das obige Reaktionsschema für Verbindungen dargestellt ist, worin der Alkohol geschützt ist, aber es kann ebenso auch für die entsprechenden ungeschützten Alkohole ausgeführt werden, worin P' für Wasserstoff steht.

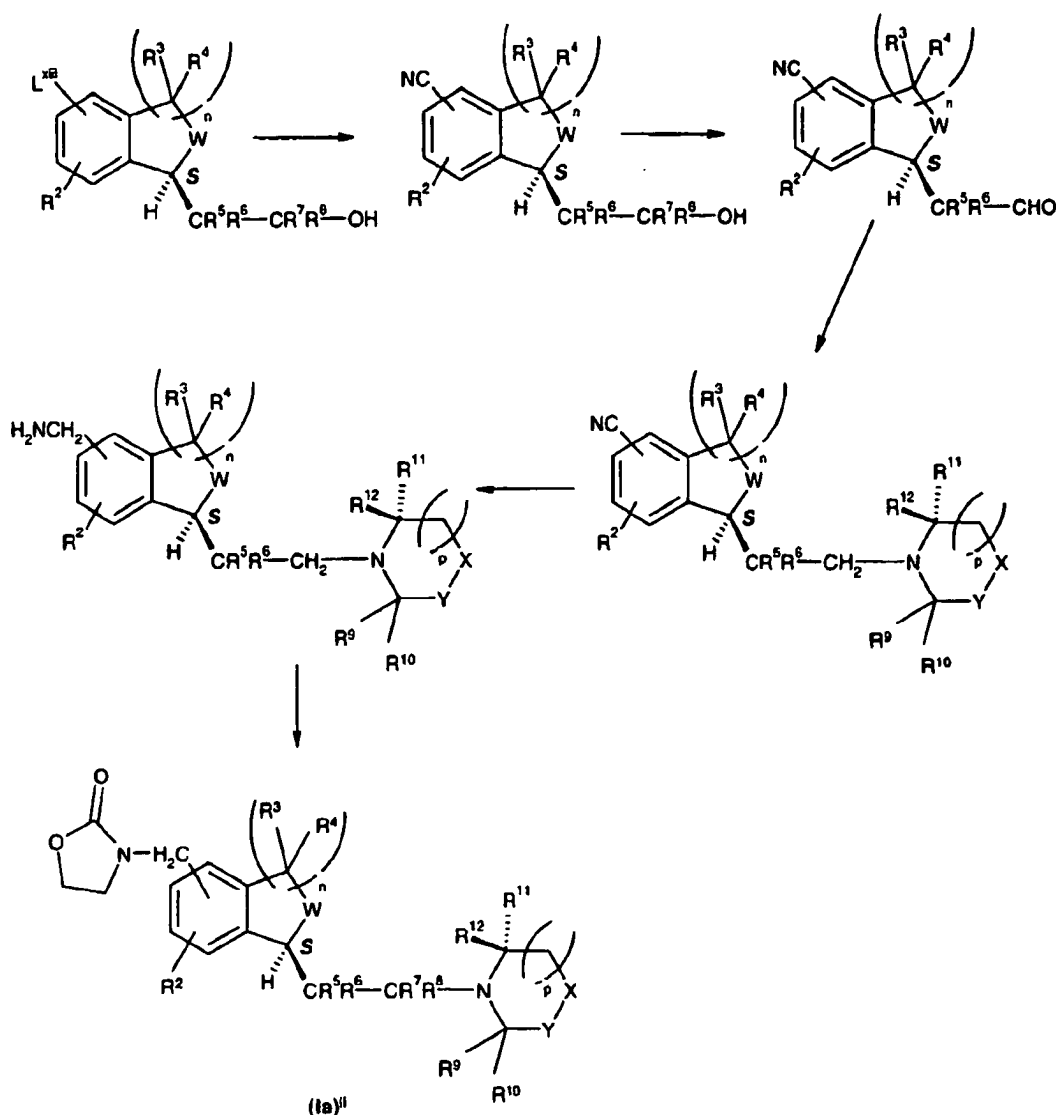
[0139] Alternativ dazu können Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21}$  steht und t für 0 steht, durch Umsetzung der Verbindungen der Formel (IIIa)<sup>ii</sup> hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist.



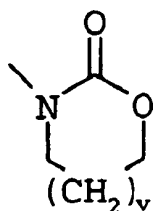
worin  $L^{xi}$  und  $L^{xii}$  für geeignete Abgangsgruppen stehen. Das Zwischenprodukt (IIIa)<sup>ii</sup> wird mit einer Verbindung der Formel (IVa), gefolgt von oben beschriebenen Standardverfahren, unter Bildung einer Verbindung der Formel (Ig) umgesetzt.  $L^{xi}$  des Zwischenprodukts (Ig) wird durch Umsetzung mit  $HR^{21}$  in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, einem geeigneten Liganden, wie BINAP, einer geeigneten Base, wie Cäsiumcarbonat und in einem geeigneten Lösemittel, wie Toluol, zu  $R^{21}$  umgewandelt.

[0140] Auf demselben Weg können Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für  $-(CH_2)_t-R^{21}$  steht und t für 1 steht, aus den entsprechenden Nitrilen hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema gezeigt ist:





worin  $L^{xiii}$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht, wie beispielsweise für Bromid, Chlorid, Iodid oder Mesylat. Die Abgangsgruppe wird in das Nitril mittels oben beschriebener Standardverfahren umgewandelt. Der freie Alkohol kann in eine geeignete Abgangsgruppe umgewandelt werden, die mit einer Verbindung der Formel (IVa) verdrängt werden kann. Alternativ dazu kann der Alkohol in das entsprechende Aldehyd mittels Standardoxidationsverfahren oxidiert werden, die in der Technik bekannt sind, wonach eine reduktive Aminierung in Gegenwart eines ungeschützten Piperazins mittels der oben beschriebenen Standardbedingungen erfolgt. Das Nitril wird dann zum entsprechenden Amin in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels reduziert, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid. Das Amin kann in mehrere der  $R^{21}$  Substituenten, wie beispielsweise



durch die Cyclisierung in Gegenwart von  $L^{viii}-CH_2-(CH_2)_v-CH_2-O-CO-L^{ix}$  umgewandelt werden, wie dies oben in Verfahren (p) beschrieben ist.

**[0141]** Wie oben gezeigt können Substituenten jedes der aromatischen Ringe, wie  $R^1$  und  $R^2$  in den Ausgangsmaterialien vorhanden sein oder an einer geeigneten Stelle bei der Herstellung der Produktverbindung eingeführt werden. Erforderlichenfalls können die Substituenten während des Reaktionsverfahrens geschützt werden.

**[0142]** Es wurde gezeigt, dass die Verbindungen der Erfindung am Serotonin 5-HT 1D Rezeptor wirksam sind. Ihre Bindungsaktivität wurde in einem Test gezeigt, der von I.A. Pullar et al., European Journal of Pharmacology, 407 (2000), 39-40 beschrieben ist.

**[0143]** Wie oben erwähnt, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze eine brauchbare Aktivität im zentralen Nervensystem. Es wurde gezeigt, dass sie die Freisetzung von tritiiertem 5-HT aus Cortexscheiben vom Meerschweinchen in einem Test mit der folgenden Ausführung erhöhen.

**[0144]** Cortexscheiben aus den Gehirnen von männlichen Meerschweinchen werden mit 50 nM [ $^3$ H]-5-HT für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Scheiben werden in Basispuffer gewaschen, der 1 µM Paroxetin enthält, und in Körbchen überführt. Die Körbchen werden zum Transfer der Gewebe zwischen den Wasch- und Freisetzungspuffern verwendet, die alle 1 µM Paroxetin enthalten.

**[0145]** Um eine stabile Grundfreisetzung zu erhalten, werden die Scheiben für 11 Minuten in Puffer inkubiert und dann für 4 Minuten in ein zweites Röhrchen überführt, das Puffer enthält. Nach der Inkubation werden sie erneut für weitere 4 Minuten in einen Puffer überführt, worin NaCl durch eine äquimolare Menge unter Bildung einer KCl Konzentration von 30 mM ausgetauscht wurde (Freisetzungssprobe).

**[0146]** Das Tritium in den Gewebeproben und in den Puffern aus den drei Inkubationsperioden wird durch Flüssigscintillationsspektroskopie bestimmt. Die Testverbindung ist während der drei Inkubationsperioden vorhanden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen die Freisetzung von 5-HT.

**[0147]** Die Verbindungen der Erfindung sind Serotoninwiederaufnahmehemmern und besitzen eine ausgezeichnete Aktivität, wie dies beispielsweise im Test gemessen wird, der von Carroll et al., J. Med. Chem. (1993), 36, 2886-2890 beschrieben ist, worin die intrinsische Aktivität der Verbindung zur kompetitiven Hemmung der Bindung von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern an den Serotonintransporter gemessen wird. Diese Ergebnisse werden auch durch die in vivo Tests bestätigt, worin der Effekt der Verbindung auf ein Verhaltenssyndrom bei Mäusen gemessen wird, die eine Dosis an 5-HTP und einem Monoaminoxidaseinhibitor (MAOI) erhalten haben, wie Pargylin, gemessen wird, siehe A.V. Christensen et al., Eur. J. Pharmacol. 41, 153-162 (1977).

**[0148]** In Anbetracht der selektiven Affinität der Verbindungen der Erfindung für die Serotoninrezeptoren sind sie zur Verwendung bei der Behandlung einer Vielzahl an Zuständen indiziert, die mit einer Serotonin Dysfunktion bei Säugern assoziiert sind, einschließlich Störungen des zentralen Nervensystems, wie Depression, bipolare Störung, Angst, Obesität, Essstörungen, wie Anorexia und Bulimie, Alkoholismus, Schmerz, Hypertonie, Altern, Gedächtnisverlust, Sexualdysfunktion, psychotische Störungen, Schizophrenie, Gastrointestinalstörungen, Kopfschmerz, kardiovaskuläre Störungen, Raucherentwöhnung, Epilepsie, Arzneimittelmisbrauch und Arzneimittelsucht, Übelkeit, Alzheimersche Erkrankung und Schlafstörungen. Die Verbindungen der Erfindung sind prinzipiell zur Behandlung der Depression oder Angst oder Störungen mit Depressions- oder Angstsymptomen vorgesehen.

**[0149]** Demnach umfasst die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung aller oben erwähnten Störungen.

**[0150]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind über einen weiten Dosisbereich wirksam, wobei die tatsächlich verabreichte Dosis von solchen Faktoren abhängt, wie der im einzelnen verabreichten Verbindung, dem zu behandelnden Zustand und dem Typ und der Größe des zu behandelnden Tiers. Jedoch fällt die erforderliche Dosis normalerweise in den Bereich von 0,001 bis 20 mg/kg, wie 0,01 bis 20 mg/kg pro Tag, wobei bei der Behandlung von erwachsenen Menschen beispielsweise Dosierungen von 0,5 bis 100 oder 200 mg pro Tag verwendet werden können.

**[0151]** Die Verbindungen der Erfindung werden normalerweise oral oder durch Injektion verabreicht und für diesen Zweck werden die Verbindungen gewöhnlich in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet. Solche Zusammensetzungen werden auf eine Weise, die in der Pharmazie gut bekannt ist hergestellt und umfassen zumindest einen Wirkstoff.

**[0152]** Demnach umfasst die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon zusammen mit einem pharmazeu-

tisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird der Wirkstoff normalerweise mit einem Träger gemischt, oder durch einen Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Es kann natürlich mehr als ein Wirkstoff oder Hilfsstoff verwendet werden. Der Hilfsstoff kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff dient. Einige Beispiele für geeignete Hilfsstoffe sind Lactose, Glucose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärkearten, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talkum, Magnesiumstearat oder Öl. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können erforderlichenfalls so formuliert werden, dass eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach der Verabreichung an den Patienten bereitgestellt wird.

**[0153]** In Abhängigkeit des Verabreichungsverfahrens können die Zusammensetzungen zur Behandlung der gastrointestinalen Zustände formuliert werden als Tabletten, Kapseln oder Suspensionen zur oralen Verwendung und Injektionslösungen oder -suspensionen zur parenteralen Verwendung oder als Zäpfchen. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsform formuliert, wobei jede Dosierung 0,5 bis 100 mg, gewöhnlicher 1 bis 100 mg des Wirkstoffs enthält.

**[0154]** Die folgenden Präparationen und Beispiele erläutern die Syntheserouten der Verbindungen der Erfindung.

#### Präparation

(1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

#### Verfahren A

a) 2-(6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäureethylester

**[0155]** Eine Lösung aus 3-Bromphenethylalkohol (15 g, 74,6 mmol) und Ethyl-3-3-diethoxypropionat (17,1 g, 89,9 mmol) in Dichlormethan (60 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wird auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit einer 4 N Lösung aus Titan-tetrachlorid in Dichlormethan (61,5 ml, 3,3 Äquivalente) über einen Zeitraum von 15 Minuten behandelt. Das Reaktionsgemisch kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen. Die Analyse eines Aliquots durch HPLC zeigt dass die Reaktion nach 3 h bei Umgebungstemperatur vollständig ist. Das Reaktionsgemisch wird dann auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Wasser wird langsam zugegeben (über 15 Minuten) wobei die Temperatur zwischen 0 und  $10^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Das Gemisch wird für einen weiteren Zeitraum von 15 Minuten gerührt und die Phasen werden getrennt. Nach dem Waschen mit Wasser (60 ml), 0,5 N NaOH (80 ml) und dann Kochsalzlösung (80 ml) wird die organische Phase im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als Öl konzentriert.

b) 2-(6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäure

**[0156]** 2-(6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäureethylester (20 g, 66,9 mmol) wird in absolutem Ethanol (40 ml) gelöst. Das Gemisch wird auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 4 N NaOH (22 ml) wird über fünf Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (22 ml) wird zugegeben und die Lösung wird mit Dichlormethan (70 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird gesammelt und mit 6 N HCl (17 ml) angesäuert und mit Dichlormethan (70 ml) extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum unter Bildung eines nicht ganz weißen Feststoffs konzentriert. Dieser Feststoff wird in Toluol (66 ml) suspendiert und auf  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Die entstehende Lösung wird auf  $80^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Cyclohexan (66 ml) wird zugegeben. Die entstehende Suspension wird auf Raumtemperatur gekühlt und für eine Stunde gerührt. Der Feststoff wird dann abfiltriert, mit Cyclohexan (20 ml) gewaschen und bei  $40^{\circ}\text{C}$  im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff getrocknet.

c) 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäure

**[0157]** Zu einer Suspension aus 2-(6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäure (55 g, 203 mmol) in Acetonitril (375 ml) und Wasser (40 ml) wird eine Lösung aus (R)-1-(4-Methylphenyl)ethylamin (27,45 g, 203 mmol) in Acetonitril (370 ml) gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss erhitzt und die entstehende Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt. Während dem Kühlen bildet sich ein Niederschlag. Nach dem Rühren für 2 h wird das Salz abfiltriert, mit 95/5 Acetonitril/Wasser (80 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Salz wird in 95/5 Acetonitril/Wasser unter Bildung eines Feststoffs umkristallisiert, der in Wasser (390 ml) suspen-

diert wird und mit 6 N HCl (17 ml) behandelt. Nach dem Rühren für 1,5 h, Filtration, Waschen und Trocknen wird die Titelverbindung (98 % ee) als weißer Feststoff erhalten.

d) 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethanol

**[0158]** Zu einer Lösung aus 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäure (21,3 g, 78,6 mmol) in wasserfreiem THF (65 ml) unter einer Atmosphäre aus Stickstoff und Kühlung auf 0°C wird tropfenweise ein Bor – THF Komplex in THF (1 M) (94 ml, 94 mmol) gegeben. Nach dem Rühren für 1 h zwischen 0 und 10°C wird das Reaktionsgemisch mit wässrigem Natriumcarbonat behandelt und dann in Toluol extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter wässriger Chlorwasserstoffsäure gewaschen und dann im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert.

e) (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carbonitril

**[0159]** Eine Suspension aus 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethanol (300 g, 1,17 mol), Kupfer(I)cyanid (209 g, 2,34 mol) und Kupfer(I)iodid (33,3 g, 0,18 mol) in trockenem DMF (1,16 l) unter einer Atmosphäre aus Stickstoff wird auf 140°C erhitzt. Nach 8 h bei dieser Temperatur zeigt die HPLC Analyse eines Aliquots, dass die Reaktion vollständig ist. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und in eine wässrige Lösung aus Ethylendiamin (3 l, V/V, 3/1) gegossen und dann in Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und im Vakuum unter Bildung der rohen Titelverbindung konzentriert. Dieses Material wird ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Schritt verwendet.

f) (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0160]** Zu einer Lösung aus rohem (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carbonitril (178 g, 0,88 mol) in Methanol (460 ml) und DMSO (125 ml) wird Kaliumcarbonat (13 g, 94 mmol) gegeben. Dann wird 35 % Wasserstoffperoxid (102 ml) tropfenweise zugegeben, während die Temperatur des Gemisches unter 50°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch kann dann für 1 h bei Umgebungstemperatur rühren. Eine Analyse eines Aliquots durch Silica TLC (Ethylacetat) zeigt, dass die Reaktion vollständig ist. Wasser (130 ml) wird zugegeben und Methanol wird im Vakuum entfernt. Wasser (800 ml) und 1 N HCl (100 ml) werden zugegeben und das Gemisch kann über Nacht rühren. Der Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Eine Umkristallisation aus Methyl(i-butyl)keton ergibt die Titelverbindung.

### Verfahren B

a) 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl-tert-butyl(dimethyl)silylether

**[0161]** Eine 1 M Lösung aus tert-Butyldimethylsilylchlorid in Dichlormethan (30 ml, 30 mmol) wird tropfenweise unter Stickstoff zu einer Eis/Wasser gekühlten Lösung aus 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethanol (6,7 g, 24,4 mmol), Diisopropylethylamin (6,7 g, 51,8 mmol) und Dimethylaminopyridin (0,32 g, 2,5 mmol) in trockenem Dimethylformamid (70 ml) gegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit Eis/Wasser gestoppt und mit Ether (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (5 x) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung eines Öls eingedampft. Dieses wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (0:100 bis 10:90) unter Bildung der Titelverbindung als Öl gereinigt.

b) (1S)-1-(2-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-carbonsäure

**[0162]** Eine 1,7 M Lösung aus tert-Butyllithium in Pentan (1,75 ml, 2,97 mmol) wird unter Stickstoff zu einer Lösung aus 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl-tert-butyl(dimethyl)silylether (0,5 g, 1,35 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) gegeben und bei -70°C aufrechterhalten. Nach dem Rühren für 30 min wird Kohlenstoffdioxid durch das Reaktionsgemisch für 30 min geblasen. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird gesättigtes Ammoniumchlorid in Wasser zugegeben und das Produkt wird in Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung eines Öls (0,57 g) eingedampft. Dieses wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (0:100 bis 25:75) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff gereinigt.

c) (1S)-1-(2-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0163]** Eine Lösung aus (1S)-1-(2-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-car-

bonsäure (20,7 g, 61,2 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (20 g, 123 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (450 ml) wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Eine 0,5 M Lösung aus Ammoniak in Dioxan (620 ml, 310 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Tag gerührt. Wasser (1 l) wird zugegeben und das Produkt wird in Dichlormethan (2 × 1 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (2 × 500 ml) und Kochsalzlösung (2 × 500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung eines Feststoffs (21 g) eingedampft. Dieser wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Hexan/Ethylacetat (1:1) dann Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

d) (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0164]** (1S)-1-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid (1 g, 2,98 mmol) wird in einem Gemisch aus Essigsäure (10 ml) und Wasser (5 ml) gelöst und dann für 2 h gerührt. Die Lösung wird unter Bildung eines Rückstands eingedampft, der im Vakuum bei 55°C unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff getrocknet wird.

2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat

**[0165]** (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid (5 g, 22,6 mmol) wird in einem Gemisch aus trockenem Tetrahydrofuran (375 ml) und trockenem Dimethylformamid (15 ml) mit Hilfe von leichtem Erhitzen gelöst. Triethylamin (4,6 g, 45,5 mmol) wird zugegeben, gefolgt von Methansulfonylchlorid (2,72 g, 23,8 mmol). Das Gemisch wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 1 Tag gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (1000 ml) gestoppt und das Produkt wird in Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (2 × 500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung des rohen Produkts als weißer Feststoff (6,5 g, 97 %) eingedampft. Der Feststoff wird mit Ether (300 ml) unter Bildung von 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat als weißer Feststoff behandelt.

(3R)-1-(6-Fluor-1-naphthyl)-3-methylpiperazin

**[0166]** 6-Fluor-3,4-dihydro-1-naphthalinyltrifluormethansulfonat Zu einer gerührten Lösung aus 6-Fluor-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (0,50 g, 3 mmol) in trockenem THF (25 ml) bei -78°C unter Stickstoff wird Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (1 M in THF) (3,6 ml, 3,6 mmol) über 5 min gegeben. Die Lösung wird für 1 h gerührt und dann wird N-Phenyltrifluormethansulfonimid (1,3 g, 3,6 mmol) in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Rühren wird für 2 h fortgesetzt und dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit 2 M Natriumhydroxid, Wasser und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Das entstehende rote Öl wird durch Säulenchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:9) unter Bildung von 6-Fluor-3,4-dihydro-1-naphthalinyltrifluormethansulfonat als farbloses Öl gereinigt.

b) 6-Fluor-1-naphthyltrifluormethansulfonat

**[0167]** Zu einer Lösung aus 6-Fluor-3,4-dihydro-1-naphthalinyltrifluormethansulfonat (0,77 g, 2,8 mmol) in Dioxan (15 ml) wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (0,95 g, 4,2 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss für 18 h erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das rohe Produkt wird durch Säulenchromatographie auf Silica unter Flution mit Hexan unter Bildung von 6-Fluor-1-naphthyltrifluormethansulfonat als weißer Feststoff gereinigt.

c) (3R)-1-(6-Fluor-1-naphthyl)-3-methylpiperazin

**[0168]** Zu einer Lösung aus 6-Fluor-1-naphthyltrifluormethansulfonat (0,29 g, 1 mmol) in Toluol (2 ml) unter Stickstoff werden (2R)-Methylpiperazin (0,10 g, 1,2 mmol), (R)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (47 mg, 0,075 mmol), Palladium(II)acetat (11 mg, 0,05 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,46 g, 1,4 mmol) gegeben. Die entstehende Suspension wird bei 110°C für 16 h erhitzt. Während dem Kühlen wird das Gemisch durch ein kurzes Celitekissen (Waschen mit Ethylacetat) filtriert, das Filtrat wird im Vakuum konzentriert und das rohe Produkt wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Flution mit Dichlormethan/Methanol (7:3) unter Bildung von (3R)-1-(6-Fluor-1-naphthyl)-3-methylpiperazin als braunes Öl gereinigt.

## (3R)-1-(6-Cyano-1-naphthyl)-3-methylpiperazin

## a) 5-Brom-2-naphthonitril

**[0169]** Zu einer Lösung aus 5-Brom-2-naphthalinsäure (4,3 g, 17 mmol) in trockenem Pyridin (75 ml) bei 0°C wird Methansulfonylchlorid (1,4 ml, 18 mmol) gegeben. Nach dem Rühren bei 0°C für 1 h wird Ammoniakgas durch die Lösung für 10 min geblasen, während die Temperatur unter 5°C gehalten wird. Während der Gaszugabe wird die Lösung viskos, so dass zusätzliches trockenes Pyridin (~30 ml) zugegeben wird. Der überschüssige Ammoniak wird im Vakuum entfernt, die Lösung wird wieder auf 0°C gekühlt, dann mit zusätzlichem Methansulfonylchlorid (12,5 ml) behandelt und kann sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wird in eiskaltes Wasser gegossen, das Gemisch wird für 30 min gerührt und der braune durch Filtration gesammelte Niederschlag wird auf einer Glasnutsche mit eiskaltem Wasser gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Das rohe Produkt wird in heißen Chloroform (~35 ml) gelöst und das unlösliche Material wird abfiltriert. Das Chloroform wird entfernt, Rückstand wird in einem minimalen Volumen an Ether am Rückfluss gelöst. Hexan wird zugegeben, bis die Lösung am Rückfluss trüb bleibt, die Lösung wird schnell in einen vorgeheizten Kolben filtriert und kann langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Der Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum unter Bildung von 5-Brom-2-naphthonitril getrocknet. Weitere Mengen werden durch Abkühlen des Filtrats bei -18°C über Nacht erhalten.

## b) (3R)-1-(8-Cyano-1-naphthyl)-3-methylpiperazin

**[0170]** Zu einer Lösung aus 5-Brom-2-naphthonitril (0,47 g, 2 mmol) in trockenem Toluol (30 ml) wird Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (40 mg), (R)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (82 mg), (2R)-Methylpiperazin (0,24 g, 2,4 mmol) und Natrium-tert-butoxid (0,27 g, 2,8 mmol) gegeben. Die Lösung wird evakuiert, bis die Gasbildung beginnt und dann wird die Atmosphäre mit Stickstoff ersetzt. Dieses Spül- und Evakuierungsverfahren wird für 15 min wiederholt und dann wird das Gemisch unter Rückfluss für 8 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wird mit wässrigem Ammoniak gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol (10 ml) gelöst und auf eine aktivierte SCX Kartusche (10 g) aufgetragen. Die Kartusche wird mit Methanol (100 ml) gewaschen und dann wird das Produkt durch Flution mit 2 M Ammoniak in Methanol (50 ml) isoliert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und weiter durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Aceton unter Bildung von (3R)-1-(6-Cyano-1-naphthyl)-3-methylpiperazin gereinigt.

## (3R)-1-(6-Cyano-1-benzothien-3-yl)-3-methylpiperazin

## a) 3-Brom-1-benzothiophen-6-carbonitril

**[0171]** Zu einer Lösung aus 1-Benzothiophen-6-carbonitril (2,13 g, 13,4 mmol) in trockenem DMF (20 ml) bei -10°C wird frisch umkristallisiertes N-Bromsuccinimid (2,38 g, 13,4 mmol) gegeben. Die Lösung kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über das Wochenende gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und in Diethylether extrahiert und der organische Extrakt wird mit Wasser und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:9) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff gereinigt.

## b) (3R)-1-(6-Cyano-1-benzothien-3-yl)-3-methylpiperazin

**[0172]** 3-Brom-1-benzothiophen-6-carbonitril wird mit (2R)-Methylpiperazin, wie oben für (3R)-1-(6-Cyano-1-naphthyl)-3-methylpiperazin beschrieben, unter Bildung von (3R)-1-(6-Cyano-1-benzothien-3-yl)-3-methylpiperazin gekuppelt.

## Beispiel 1

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthyl-1-yl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

## a) (3R)-1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthyl-1-yl)-3-methylpiperazin

**[0173]** Ein Gemisch aus 2-(R)-Methylpiperazin (0,124 g, 1,1 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (49 mg, 0,05 mmol), raz-2,2'-bis(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (69 mg, 0,10 mmol) und Natrium-tert-but-

oxid (0,148 g, 1,5 mmol) werden in Toluol (50 ml) unter Stickstoff für 15 min unter Bildung einer blutroten Lösung gerührt. 5-Brom-1,2-dihydroacenaphthylen (0,256 g, 1,1 mmol) wird zugegeben, die Lösung wird unter Stickstoff gerührt und am Rückfluss für 3 h erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, mit Dichlormethan verdünnt und durch Celite filtriert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

b) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0174]** (3R)-1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin (0,138 g, 0,55 mmol), 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat (0,15 g, 0,50 mmol), Kaliumcarbonat (0,138 g, 1,0 mmol), Kaliumiodid (0,083 g, 1,0 mmol) und Acetonitril (50 ml) werden unter Rückfluss für 1 Tag unter Rühren unter Stickstoff erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur werden die anorganischen Bestandteile abfiltriert und das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch präparative LC-MS unter Bildung der Titelverbindung gereinigt. M+H = 456.

**[0175]** Die folgenden Beispiele werden durch Substitution des (2R)-Methylpiperazins des obigen Beispiels mit alternativen Piperazinen oder Homopiperazinen, wie dies unten angegeben ist, hergestellt.

#### Beispiel 2

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-ethylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0176]** Die Herstellung erfolgt aus 5-Brom-1,2-dihydro-acenaphthylen und (2R)-Ethylpiperazin. M+H = 470.

#### Beispiel 3

(1S)-1-{2-[(2S)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-ethylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0177]** Die Herstellung erfolgt aus 5-Brom-1,2-dihydro-acenaphthylen und (2S)-Ethylpiperazin. M+H = 470.

#### Beispiel 4

(1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenunphexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0178]** Die Herstellung erfolgt aus 5-Brom-1,2-dihydro-acenaphthylen und Homopiperazin. M+H = 456.

#### Beispiel 5

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-Acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

#### a) 5-Bromacenaphthylen

**[0179]** Zu 5-Brom-1,2-dihydroacenaphthalin (0,10 g, 0,43 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (0,117 g, 0,515 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur für 1 Tag gerührt. Eine weitere Portion an DDQ (0,10 g) wird zugegeben und die Reaktion wird für einen weiteren Tag gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Heptan (0:10 bis 1:9) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

(3R)-1-(5-Acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin

**[0180]** 5-Bromacenaphthylen wird mit (2R)-Methylpiperazin, wie in Beispiel 1a) beschrieben, gekuppelt.

c) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(5-Acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0181]** (3R)-1-(5-Acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin wird mit 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat, wie für Beispiel 1b) beschrieben, unter Bildung der Titelverbindung kondensiert. M+H = 454.

#### Beispiel 6

**[0182]** (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-Oxo-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-o-carboxamid

#### a) 5-Brom-1,2-dihydro-1-acenaphthylenol

**[0183]** Zu 1,2-Dihydro-1-acenaphthylenol (0,34 g, 2 mmol) in trockenem DMF (10 ml) wird umkristallisiertes N-Bromsuccinimid (0,39 g, 2,2 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 3 h unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird in Wasser (500 ml) gegossen und der Niederschlag wird abfiltriert. Der entstehende Feststoff wird in Methanol rückgelöst, filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als brauner Feststoff eingedampft.

#### b) [(5-Brom-1,2-dihydro-1-acenaphthylenyl)oxy](tert-butyl)diphenylsilan

**[0184]** Zu 5-Brom-1,2-dihydro-1-acenaphthylenol (0,25 g, 1 mmol) in trockenem THF (30 ml) wird Chlor(tert-butyl)diphenylsilan (0,275 g, 1 mmol) und Imidazol (0,34 g, 5 mmol) gegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Gemisch wird mit Diethylether verdünnt, durch ein Kissen aus Silica filtriert und im Vakuum eingedampft. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:9 bis 1:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl.

#### c) (3R)-1-(1-[(tert-Butyl(diphenylsilyl)oxy]-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin

**[0185]** [(5-Brom-1,2-dihydro-1-acenaphthylenyl)oxy](tert-butyl)diphenylsilan wird mit (2R)-Methylpiperazin, wie für Beispiel 1 a) beschrieben, gekuppelt.

#### d)

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0186]** (3R)-1-(1-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin wird mit 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat, wie für Beispiel 1 b) beschrieben, gekuppelt.

#### e) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-Hydroxy-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0187]** Zu einer Lösung aus (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid (1,72 g, 2,43 mmol) in trockenem THF (70 ml) wird langsam Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF (2,9 ml, 2,92 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan wird zu der Reaktion gegeben, die dann mit Wasser gewaschen wird. Die vereinigten organischen Phase werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum unter Bildung eines braunen Öls eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und auf eine aktivierte SCX-2 Ionenaustauscherkartusche gegeben. Die Kartusche wird mit Methanol gewaschen und dann wird das Produkt durch Flution mit 2 M Ammoniak in Methanol isoliert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das rohe Produkt wird weiter durch präparative LC-MS unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

#### f) (1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1-oxo-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0188]** Zu einer Lösung aus (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1-Hydroxy-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid (0,10 g, 0,21 mmol) in trockenem DMF (2 ml), die unter



Stickstoff auf 0°C gekühlt ist, wird Pyridiniumdichromat (0,08 g, 0,21 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 4 h gerührt, wobei sich die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen kann. Ein weiteres Äquivalent Pyridiniumdichromat wird zugegeben und die Reaktion wird für eine weitere Stunde gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Eine Reinigung durch präparative LC-MS ergibt (1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1-oxo-1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid. M+H = 470.

#### [0189] Beispiel 7

(1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

##### a) 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran

**[0190]** Zu 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-1,3-dion (1,5 g, 5,4 mmol) in Ethanol (10 ml) wird Natriumborhydrid (0,41 g, 10,8 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wird mit 3 M Chlorwasserstoffsäure gestoppt und in Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und Trifluoressigsäure (1,05 ml, 13,53 mmol) und Triethylsilan (4,3 ml, 27 mmol) werden zugegeben. Nach dem Rühren für 5 min bei Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie auf Silicagel unter Flution mit Dichlormethan unter Bildung von 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran als weißer Feststoff gereinigt.

##### b) (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazin

**[0191]** Ein Gemisch aus 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran (0,30 g, 1,2 mmol), 2-(R)-Methylpiperazin (0,145 g, 1,44 mmol), Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (55 mg, 0,06 mmol), Raz-2-2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (56 mg, 0,09 mmol) und Natrium-tert-butoxid (0,162 g, 1,68 mmol) in Toluol (5 ml) werden unter Rückfluss für 2 h erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und das rohe Gemisch wird durch Säulenchromatographie auf Silicagel unter Flution mit Dichlormethan/Methanol (9:1) unter Bildung von (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazin als oranger Feststoff gereinigt.

(1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0192]** (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazin wird mit 2-[(1S)-6-Aminocarbonyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat wie für Beispiel 1 b) beschrieben, unter Bildung von (1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid gekuppelt. M+H = 472.

#### Beispiel 8

(1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

##### a) 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran

**[0193]** Ein Gemisch aus 1-Brom-4,5-bis(brommethyl)naphthalin (0,38 g, 0,97 mmol) und Natriumsulfidnonahydrat (0,25 g, 1,04 mmol) in Dimethylformamid (13 ml) wird bei Raumtemperatur für 5 h in Anwesenheit von Natriumsulfat als Fänger für das Wasser gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und in Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter Bildung von 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran als blassgelber Feststoff zur Trockne konzentriert.

##### b) (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazin

**[0194]** Das Verfahren, das für die Synthese von (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]pyran-6-yl)piperazin (Beispiel 5g) verwendet wird, wird unter Verwendung von 6-Brom-1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran als Ausgangsmaterial und der Ausführung von nicht-kritischen Variationen befolgt, um die Titelverbindung (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazin als braunen Feststoff zu erhalten.

(1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0195]** (3R)-3-Methyl-1-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazin wird mit 2-[(1S)-6-Aminocarbonyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat wie für Beispiel 1 b) beschrieben unter Bildung von (1S)-1-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(1H,3H-naphtho[1,8-cd]thiopyran-6-yl)piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid gekuppelt. M+H = 488.

#### Beispiel 9

(1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-piperidinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

a) tert-Butyl-4-(1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxylat

**[0196]** Zu einer Lösung aus 5-Bromacenaphthylen (1,00 g, 4,29 mmol) in trockenem THF (20 ml) unter Stickstoff bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird eine Lösung aus n-Butyllithium (2,5 M in Hexan) (1,89 ml, 4,72 mmol) über einen Zeitraum von 30 min gegeben. Die entstehende tiefrote Lösung kann für weitere 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  rühren. Eine Lösung aus tert-Butyl-4-oxo-2-piperidincarboxylat (0,94 g, 4,72 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird dann über 30 min zugegeben. Nach 2,5 h wird eine gekühlte Lösung aus gesättigtem Ammoniumchlorid (30 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung eines dicken, gelblich hellbraunen Öls konzentriert. Dieses Öl wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Fluticon mit einem Methanol/Dichlormethangradienten unter Bildung von tert-Butyl-4-(1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxylat als klebriger gelber Rückstand gereinigt.

b) 4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)piperidin

**[0197]** Zu einer Lösung aus tert-Butyl-4-(1,2-dihydro-5-acenaphthylenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxylat (0,44 g, 1,24 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wird Triethylsilan (1,10 ml, 6,22 mmol) unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt und dann wird Trifluoressigsäure (0,48 ml, 6,22 mmol) tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur unter  $-25^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Nach 2,5 h kann sich das Reaktionsgemisch auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmen und zusätzliche Trifluoressigsäure (0,48 ml, 6,22 mmol) wird über 5 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 3 Tage rühren gelassen. Eis wird dann zu dem Reaktionsgemisch gegeben, gefolgt von Kaliumhydroxid bis auf einen pH von 14 und die entstehende Aufschlammung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung eines gelben Öls konzentriert. Das Öl wird in Methanol gelöst und auf eine SCX-2 Säule gegeben. Die Säule wird mit Methanol und dann einer 2 N Lösung aus Ammoniak in Methanol gewaschen. Eine Konzentration im Vakuum der Ammoniaklösung ergibt 4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)piperidin als blassgelbes Öl.

c) (1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-piperidinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid

**[0198]** 4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)piperidin wird mit 2-[(1S)-6-Aminocarbonyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat, wie für Beispiel 1b) beschrieben, unter Bildung von (1S)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-piperidinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid als blassgelbes Öl gekuppelt. M+J = 441.

#### Beispiel 10

(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

a) 5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol

**[0199]** Zu einer Lösung aus 5-Chlorphthalid (3,64 g, 21,6 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol) (23,8 ml, 23,8 mmol) tropfenweise gegeben. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung aus Natriumtartrat (250 ml) gestoppt, es kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Va-

kuum unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert.

b) Ethyl-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat

**[0200]** 5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ol (2,95 g, 17,3 mmol) wird in THF (60 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Triethylphosphonoacetat (11,7 g, 52,1 mmol) und Cäsiumcarbonat (17 g, 52,1 mmol) werden zugegeben. Nach 20 min wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch kann bei Raumtemperatur für 3 h rühren und wird dann mit einer gesättigten Lösung aus Ammoniumchlorid gestoppt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:4) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl.

2-(5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethanol

**[0201]** Ethyl-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat (2,79 g, 11,6 mmol) in THF (60 ml) wird auf -78°C gekühlt und Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol) (12,7 ml, 12,7 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung aus Natriumtartrat (150 ml) gestoppt, kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das entstehende rohe Zwischenprodukt wird in Methanol (50 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und Natriumborhydrid (0,48 g, 12,7 mmol) wird portionsweise zugegeben. Die Reaktion wird mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gestoppt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Säulenchromatographie unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:2) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff gereinigt.

d) tert-Butyl-[2-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethoxy]dimethylsilan

**[0202]** Die Herstellung erfolgt aus 2-(5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethanol, wie für die Herstellung von 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl-tert-butyl(dimethyl)silylether beschrieben, unter Bildung von tert-Butyl-[2-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethoxy]dimethylsilan.

e) 1-[2-(tert-Butyldimethylsilanoxy)ethyl]-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

**[0203]** Eine Lösung aus tert-Butyl-[2-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethoxy]dimethylsilan (0,94 g, 1,48 mmol) in Dioxan (2 ml) und eine Lösung aus Tri-tert-butylphosphin (89 mg, 0,44 mmol) in Dioxan (0,7 ml) werden tropfenweise zu einem Rundbodenkolben gegeben, der mit Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (136 mg, 0,148 mmol) und Zinkcyanid (0,208 g, 1,78 mmol) beladen ist. Der Kolben wird mit einem Rückflusskühler ausgestattet und die entstehende rot-lilafarbene Suspension wird bei 120°C unter Stickstoff erhitzt. Nach 16 h wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt, durch ein Kissen aus Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie auf Silica unter Flution mit Hexan/Ethylacetat (10:1) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt, die mit Dibenzylidenacetone kontaminiert ist. Dieses rohe Gemisch wird in Dichlormethan (3 ml) gelöst und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,29 mmol) wird in einer Portion zugegeben. Wasserstoffperoxid (30 % G/V wässrige Lösung) (5,75 mmol) und Natriumhydroxid (2N wässrige Lösung) (1,15 ml, 2,3 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das entstehende Reaktionsgemisch wird für 1 h ultraschallt, dann mit Kaliumhydrogensulfat (4 ml) gestoppt, mit Dichlormethan verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit einer wässrigen Lösung aus Natriumsulfat gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:1) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff gereinigt.

f) 1-(2-Hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

**[0204]** Die Herstellung erfolgt aus 1-[2-(tert-Butyldimethylsilanoxy)ethyl]-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid, wie für die Herstellung von (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid beschrieben.

g) (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

**[0205]** Die Titelverbindung wird aus 1-(2-Hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid durch anfängliche Bildung des Methansulfonats wie für die Herstellung von 2-[1S]-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat beschrieben, und Kondensation dieses Sulfonats mit (3R)-1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin, wie für Beispiel 1b) beschrieben, hergestellt. Das Gemisch der Diastereomere wird durch chirale HPLC mittels einer Chiracel OJ Säule unter Flution mit Hexan/Ethanol (1:1) mit 0,2 % Dimethylethylamin, getrennt. M+H = 442.

#### Beispiel 11

1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

a) (-)-(5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)essigsäure

**[0206]** (+/-)-Ethyl-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat (6,1 g, 25,3 mmol) und Amano Lipase P30 (3,8 g) werden in pH 7,0 Pufferlösung (150 ml) suspendiert und das Gemisch wird für 24 h kräftig gerührt. Die Suspension wird dann durch ein Kissen aus Celite filtriert und das Filterkissen wird mit Wasser, Chlorwasserstoffsäure (1 M) und mehrere Male mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird dann mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (3 × 150 ml) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck unter Bildung eines blassgelben Öls eingedampft, nämlich (+)-Ethyl(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat (95 % ee gemäß chiraler HPLC), wobei dies durch Base katalysierte Razemisierung, wie unten beschrieben, zurückgewonnen werden kann.

**[0207]** Die wässrige Bicarbonatphase wird dann mit Chlorwasserstoffsäure (1 N) angesäuert, mit Dichlormethan (3 ×) extrahiert, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum unter Bildung eines weißen kristallinen Feststoffs eingedampft (95 % ee gemäß chiraler HPLC). Der Feststoff wird aus Hexan-Ether unter Bildung der Telsäure (>98 % ee) umkristallisiert.

b) (-)-2-(5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethanol

**[0208]** (5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)essigsäure (1,91 g, 9,0 mmol) wird in trockenem THF (8 ml) unter Stickstoff gelöst und auf 0°C gekühlt. Ein Borandimethylsulfrdkomplex (0,155 ml, 1,64 mmol) wird mittels einer Spritze zugegeben. Nach 1 h wird das Kühlbad entfernt und die Lösung wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Die Lösung wird zwischen gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Diethylether aufgeteilt. Die wässrige Phase wird weiter mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum konzentriert. Dies ergibt die Titelverbindung als weißen Feststoff (> 98 % ee gemäß chiraler HPLC).

(±)-Ethyl-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat

**[0209]** (+)-Ethyl-(5-chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)acetat (95 % ee) (185 mg, 0,77 mmol) wird in trockenem Ethanol (8 ml) unter Stickstoff gelöst. Natriumethoxid (5 mg, 0,07 mmol) wird in einer Portion zugegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen Wasser und Dichlormethan aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als gelbes Öl konzentriert.

d) (-)-2-[(5-Aminocarbonyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl]ethylmethansulfonat

**[0210]** Die Herstellung erfolgt aus (-)-2-(5-Chlor-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)ethanol, wie in Beispiel 10 beschrieben, mit dem entsprechenden razemischen Alkohol.

e) (-)-1-{2-[4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]ethyl}-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carboxamid

**[0211]** Die Herstellung erfolgt aus 1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin und

(-)-2-[(5-Aminocarbonyl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl]ethylmethansulfonat, wie für Beispiel 8 beschrieben.  
M+H = 442.

## Referenzbeispiel 16

5-[(3R)-3-Methyl-4-(2-[(1S)-6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl]pip  
eraziny]-2-naphthonitril

2-[(1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl-tert-butyl(diphenyl)silylether

**[0212]** Zu einer Lösung aus 2-[(1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethanol (3,0 g, 11,7 mmol) in trockenem THF (100 ml) werden Imidazol (3,97 g, 58,4 mmol) und Chlor-tert-butyl(diphenyl)silan (6,42 g, 23,4 mmol) gegeben und das Gemisch wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Diethylether wird zugegeben und das Gemisch wird durch ein Kissen aus Silica filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Heptan (0:10 bis 2:8) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

b) (1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carbaldehyd

**[0213]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-[(1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethyl-tert-butyl(diphenyl)silylether (2,5 g, 5,05 mmol) in trockenem THF (60 ml), die auf -78°C unter Stickstoff gekühlt ist, wird langsam n-Butyllithium (2,5 M in THF) (5,4 ml, 13,5 mmol) gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78°C wird trockenes Dimethylformamid (3,5 ml, 45 mmol) zugegeben und die Reaktion kann sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser gestoppt und in Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das entstehende gelbe Öl wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (0:4 bis 1:3) unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl gereinigt.

c) [(1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]methanol

**[0214]** Zu einer gerührten Lösung aus (1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carbaldehyd (0,97 g, 2,18 mmol) in Ethanol (30 ml) wird Natriumborhydrid (0,116 g, 3,06 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird aus Wasser in Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl eingedampft.

d) 3-[(1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-o-yl]methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

**[0215]** Zu einer gerührten Lösung aus [(1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]methanol (0,30 g, 0,67 mmol) in trockenem Diethylether (5 ml) und Triethylamin (0,11 ml, 0,80 mmol) wird Methansulfonylchlorid (0,057 ml, 0,74 mmol) gegeben und das Gemisch wird für 2 h unter Stickstoff gerührt. In einem separaten Kolben wird Natriumhydrid (60 % Suspension in Öl) 0,107 g, 2,68 mmol) zu einer gerührten Lösung aus 1,3-Oxazolidin-2-on (0,175 g, 2,1 mmol) gegeben und das Gemisch wird bei 50°C für 2 h erhitzt. Zu dieser Lösung wird die filtrierte Lösung des Mesylats gegeben und das Gemisch wird bei 50°C unter Rühren für weitere 1,5 h erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ethylacetat und Wasser werden zu der Reaktion gegeben, die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Ethylacetat/Hexan (1:99 bis 60:40) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt.

e) 3-[(1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

**[0216]** Zu einer gerührten Lösung aus 3-[(1S)-1-(2-[(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]methyl]-1,3-oxazolidin-2-on (0,22 g, 0,43 mmol) in trockenem THF (30 ml) wird Tetraäthylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF) (0,51 ml, 0,51 mmol) gegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff über das Wochenende gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser gestoppt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie auf Silica unter Flution mit Methanol/Dichlormethan (1:9) unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl gereinigt.

f)

5-[(3R)-3-Methyl-4-(2-[(1S)-6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)-ethyl)piperazinyl]-2-naphthonitril

**[0217]** 3-[(1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on wird mit Methansulfonylchlorid, wie für die Herstellung von 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat beschrieben, umgesetzt. Das entstehende rohe Mesylat wird dann mit (3R)-1-(6-Cyano-1-naphthyl)-3-methylpiperazin, wie für Beispiel 1 b) beschrieben, unter Bildung der Titelverbindung, umgesetzt. M+H = 511.

**[0218]** Die folgenden Beispiele werden ähnlich hergestellt, wobei das 1,3-Oxazolidin-2-on in Beispiel 16 d) mit dem geeigneten Heterocyclus ersetzt wird und die Reaktionszeit mit dem Mesylat von 1,5 h bis 3 h bei 50°C verlängert wird.

## Beispiel 17

3-[(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-2-on

**[0219]** Die Herstellung erfolgt aus 1,3-Oxazolidin-2-on. M+H = 512.

## Beispiel 19

1-[(1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)methyl]-2-pyrrolidinon

**[0220]** Die Herstellung erfolgt aus 2-Pyrrolidinon. M+H = 510.

## Beispiel 21

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imidazol-1-yl)methyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl}ethyl]-2-methylpiperazin

**[0221]** Die Herstellung erfolgt aus Imidazol. M+H = 493.

## Referenzbeispiel 25

3-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(6-Fluor-1-naphthyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

**[0222]** Zu einer Lösung aus (1S)-1-{2-[(2S)-4-(6-Fluor-1-naphthyl)-2-methyl-piperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-amin (0,217 g) in trockenem DMF (5 ml) werden Pyridin (0,05 ml) und 2-Chlorethylchlorformiat (0,055 ml) gegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 2 M Natriumhydroxid (3 ml) gestoppt, mit Wasser verdünnt und in Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird durch präparative LCMS unter Bildung von 3-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(6-Fluor-1-naphthyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on gereinigt. M+H = 490.

## Beispiel 27

3-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

**[0223]** Die Herstellung erfolgt aus (1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-amin, wie dies für Beispiel 25 beschrieben ist. M+H = 498.

## Beispiel 34

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin

a) N-[(1S)-1-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]-3-chlor-1-propansulfonamid

**[0224]** Zu einer gerührten Lösung aus (1S)-1-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-amin (0,15 g, 0,49 mmol) in Ethylacetat (18 ml), die auf 0°C gekühlt ist, werden Triethylamin (0,274 ml, 1,37 mmol) und dann 3-Chlor-1-propansulfonylchlorid (0,070 ml, 0,576 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach dem Rühren für 1 h wird die Reaktion mit 1 N Natriumhydroxid (2,5 ml) basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung als Öl eingedampft. Dieses rohe Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

b) 2-[(1S)-1-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]isothiazolidin-1,1-di-oxid

**[0225]** Zu einer gerührten Lösung aus N-[(1S)-1-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]-3-chlor-1-propansulfonamid (0,367 g, 0,82 mmol) in DMF (8 ml), die auf 0°C gekühlt ist, wird Natriumhydrid (60 % Dispersion in Öl) (0,036 g, 0,9 mmol) gegeben und das Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 30 min wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser gestoppt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Die Titelverbindung, als Öl, wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

2-[(1S)-6-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethanol

**[0226]** Die Herstellung erfolgt aus 2-[(1S)-1-(2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl]isothiazolidin-1,1-dioxid, wie für die Herstellung von (1S)-1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid beschrieben.

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin

**[0227]** 2-[(1S)-6-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethanol wird mit Methansulfonylchlorid, wie für die Herstellung von 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat beschrieben, umgesetzt. Das entstehende rohe Mesylat wird dann mit (3R)-1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin, wie für Beispiel 1b) beschrieben, unter Bildung der Titelverbindung umgesetzt. N+H = 532.

## Beispiel 40

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin

a) 2-[(1S)-6-(1H-Pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethanol

**[0228]** 2-[(1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethanol (0,54 g, 2,1 mmol), Pyrazol (0,29 g, 4,3 mmol), Kupfer(I)iodid (0,062 g, 0,33 mmol) und Kaliumcarbonat (0,30 g, 2,2 mmol) werden in trockenem DMF (3 ml) unter Stickstoff gerührt und bei 150°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und aus Wasser in Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

b) 2-[(1S)-6-(1H-Pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat

**[0229]** Die Herstellung erfolgt aus 2-[(1S)-6-(1H-Pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethanol und Methansulfonylchlorid, wie für die Herstellung von 2-[(1S)-6-(Aminocarbonyl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat beschrieben.

c) (2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-(2-[(1S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl)piperazin

**[0230]** Die Herstellung erfolgt durch Kondensation aus 2-[(1S)-6-(1H-Pyrazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethylmethansulfonat mit (3R)-1-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-3-methylpiperazin, wie für Beispiel 1 b) beschrieben. M+H = 479.

**[0231]** Die folgenden Beispiele werden ähnlich hergestellt, wobei 2-((1S)-6-Brom-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl)ethanol mit dem geeigneten Heterocyclus umgesetzt wird und dann Kondensation des folgenden Mesylats mit dem geeigneten Arylpiperazin:

#### Beispiel 42

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-1-{2-[(1S)-6-(1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}-2-methylpiperazin

**[0232]** Die Herstellung erfolgt aus Imidazol. M+H = 479.

#### Beispiel 44

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin

**[0233]** Die Herstellung erfolgt aus 1,2,3-Triazol unter Bildung eines Gemisches mit 6-(Triazol-1-yl)benzopyran, das durch präparative LC-MS abgetrennt wird. M+H = 480.

#### Beispiel 45

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin

**[0234]** Die Herstellung erfolgt aus 1,2,3-Triazol unter Bildung eines Gemisches mit 6-(Triazol-2-yl)benzopyran, das durch präparative LC-MS abgetrennt wird. M+H = 480.

#### Beispiel 48

(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methyl-1-{2-[(1S)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl}piperazin

**[0235]** Die Herstellung erfolgt aus 1,2,4-Triazol. M+H = 480.

#### Beispiel 50

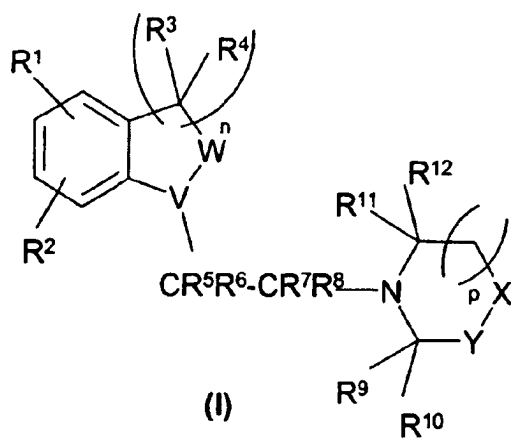
1-((1S)-1-{2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl}-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-yl)-2(1H)-pyridinon

**[0236]** Die Herstellung erfolgt aus 2-Hydroxypyridin. M+H = 506.

### Patentansprüche

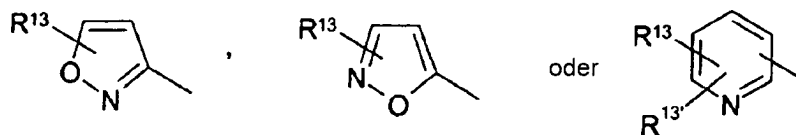
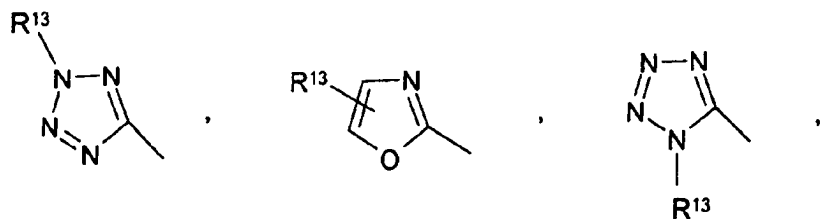
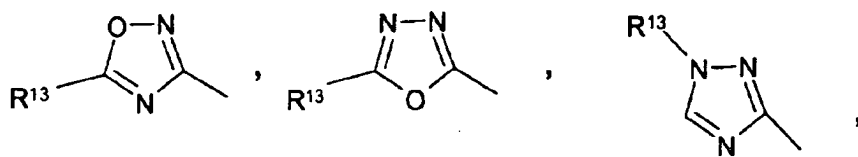
1. Verbindung der Formel (I)



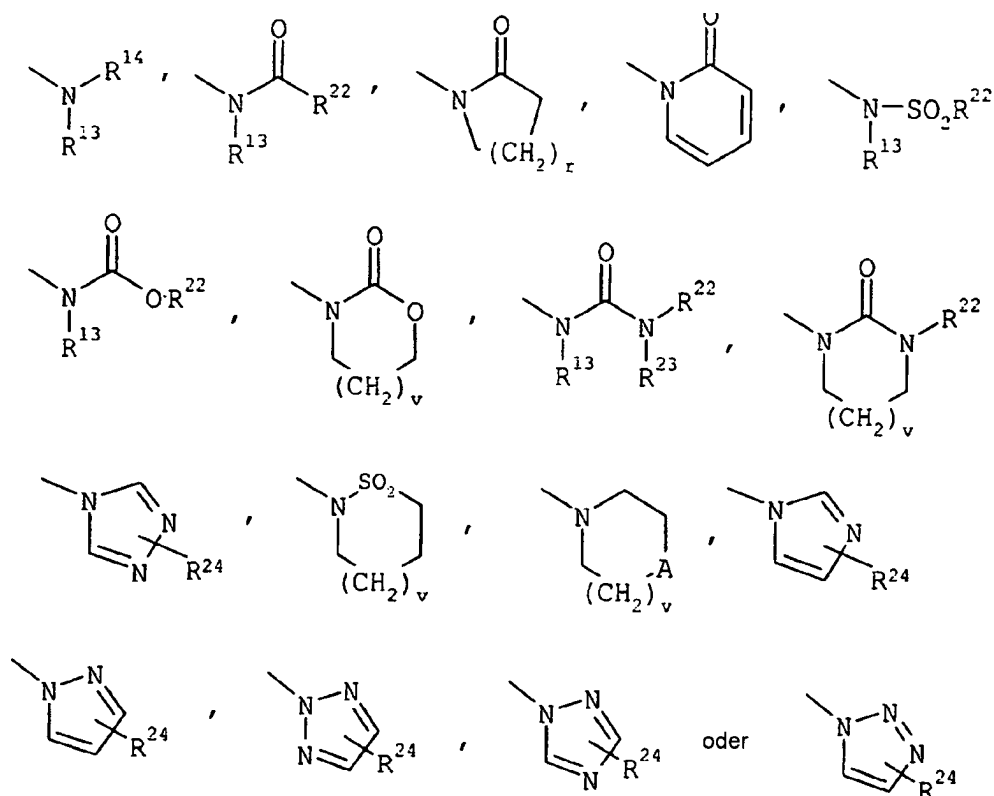


worin

$R^1$  steht für  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^{21}$



$-\text{R}^{21}$  steht für



worin  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{22}$  und  $\text{R}^{23}$  jeweils für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl stehen oder  $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholino-, Pyrrolidino- oder Piperidinyrings bilden, der optional mit einer oder zwei  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkylgruppen substituiert ist,

$\text{R}^{13}$ , und  $\text{R}^{24}$  jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Acylamino,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy,

A für O oder S steht,

t für 0, 1 oder 2 steht,

r für 0, 1, 2 oder 3 steht,

v für 0, 1 oder 2 steht,

$\text{R}^{22}$  für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkoxy oder Halogen steht,

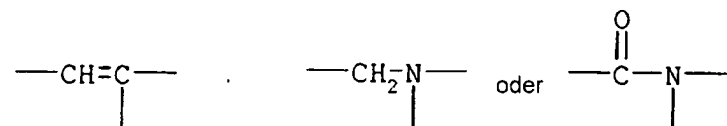
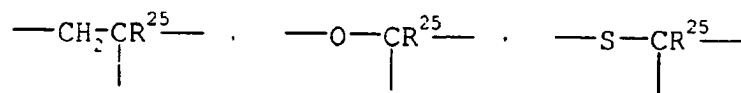
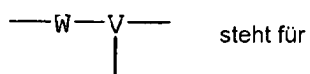
$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  jeweils für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl stehen,

$\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  jeweils für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl oder  $-(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{20}$  stehen, worin  $\text{R}^{20}$  für  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl steht,

n für 1 oder 2 steht,

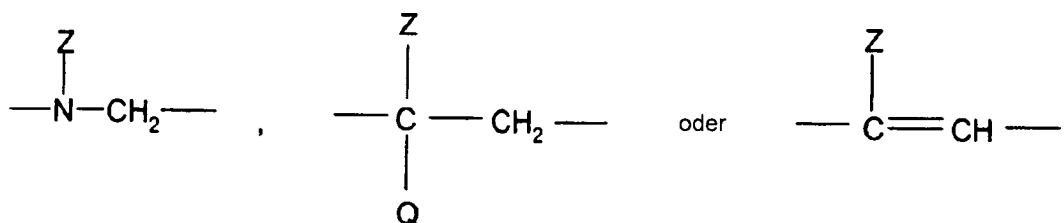
p für 0, 1 oder 2 steht,

q für 1 oder 2 steht,

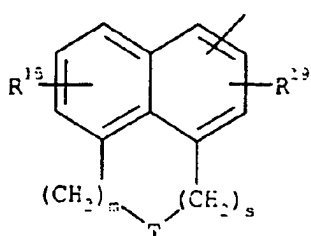


$\text{R}^{25}$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$  Alkyl steht

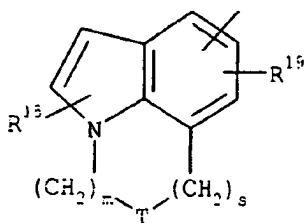
-X-Y- steht für



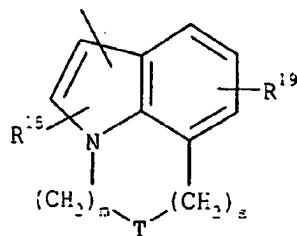
worin Z steht für



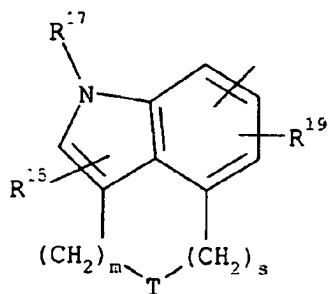
(xxi)



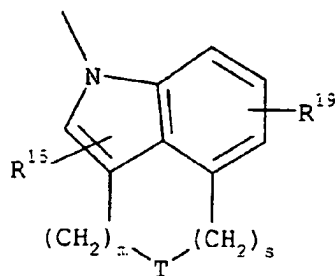
(xxii)



(xxiii)



(xxiv)

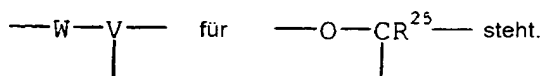


(xxv)

worin -T- für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -C(O)- oder -CH=CH- steht und m und s jeweils für 0 oder 1 stehen, R<sup>15</sup> und R<sup>19</sup> jeweils für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Acylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio steht, R<sup>17</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl steht und

Q für Wasserstoff, Halogen, Nitril, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy steht und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon, mit der Maßgabe, dass wenn -T- für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -C(O)- steht, (m+s) dann für 1 oder 2 steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin



3. Verbindung nach den Ansprüchen 1 oder 2, worin R<sup>25</sup> für Wasserstoff steht.

4. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 3, worin n für 2 steht.

5. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 3, worin n für 1 steht.

6. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5, worin R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl steht.

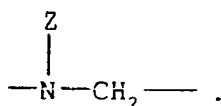
7. Verbindung nach Anspruch 6, worin R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht.

8. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5, worin jeweils R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen.

9. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8, worin p für 1 steht.

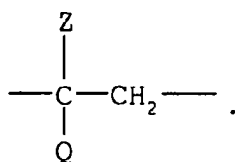
10. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8, worin p für 2 steht.

11. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10, worin -X-Y- steht für



12. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 11, worin eines von  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für  $C_1$ - $C_8$  Alkyl steht und jedes der verbleibenden  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff steht.

13. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10, worin -X-Y- steht für



14. Verbindung nach Anspruch 13, worin Q für Wasserstoff steht.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 13 oder 14, worin  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff stehen.

16. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, worin  $R^1$  für  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$  steht.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$  Alkyl stehen.

18. Verbindung nach Anspruch 17, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  jeweils für Wasserstoff stehen.

19. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, worin  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$  steht.

20. Verbindung nach Anspruch 19, worin t für 1 steht.

21. Verbindung nach Anspruch 19, worin t für 0 steht.

22. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, worin  $R^1$  für  $-\text{COONR}^{13}\text{R}^{14}$  steht und Z für (xxi) steht.

23. Verbindung nach Anspruch 22, worin -T- für  $-\text{CH}_2-$  steht und (m+s) für 1 steht.

24. Verbindung nach Anspruch 22, worin -T- für  $-\text{CH}=\text{CH}-$  steht und (m+s) für 0 steht.

25. Verbindung nach Anspruch 22, worin -T- für  $-\text{C}(\text{O})-$  steht und (m+s) für 1 steht.

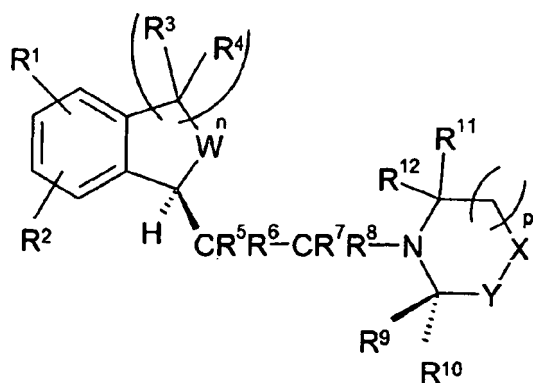
26. Verbindung nach Anspruch 22, worin -T- für  $-\text{O}-$  steht, m für 1 steht und s für 1 steht.

27. Verbindung nach Anspruch 22, worin -T- für  $-\text{S}-$  steht, m für 1 steht und s für 1 steht.

28. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, worin  $R^1$  für  $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^{21}$  steht und Z für (xxi) steht.

29. Verbindung nach Anspruch 28, worin -T- für  $-\text{CH}_2-$  steht und (m+s) für 1 steht.

30. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (Id)



(Id)

worin alle Definitionen -X-Y-,  $R^1$  bis  $R^{12}$ ,  $n$  und  $p$  die für die Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Bedeutungen für  $R^9$  und  $R^{10}$  Gruppen unterschiedlich sind, wobei  $R^9$  gemäß der Cahn-Ingold-Prelog Sequenzregeln eine Priorität gegenüber  $R^{10}$  einnimmt, und  
 -W- für -CH<sub>2</sub>-, -O- oder -S- steht  
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

31. Verbindung nach Anspruch 30, worin  $R^9$  für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff stehen.

32. Verbindung (1S)-1-[[2-[(2R)-4-(1,2-Dihydro-5-acenaphthylenyl)-2-methylpiperazinyl]ethyl]-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-6-carboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

33. Verbindung nach Anspruch 32, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Fumaratsalz ist.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon nach der Definition in einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 33 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

35. Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon nach der Definition in einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 32 zur Verwendung als Pharmazeutikum.

36. Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon nach der Definition in einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 33 zur Verwendung bei der Behandlung einer Störung des zentralen Nervensystems bei Säugern.

37. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon nach der Definition in einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 33 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Störung des zentralen Nervensystems bei Säugern.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen