



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 10 997 T2** 2004.05.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 070 065 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 10 997.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/00457**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 945 686.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/052907**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 471/04**
A61K 31/495

(30) Unionspriorität:
81237 P 09.04.1998 US

(73) Patentinhaber:
Pfizer Products Inc., Groton, Conn., US

(74) Vertreter:
Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
BRIGHT, Michael, Gene, Groton, US

(54) Bezeichnung: **AZABZYCLISCHE 5HT1 REZEPTOR LIGANDEN**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminomethylphenoxyethyl/Benzisoxazol-substituierte azabicyclische Verbindungen, Zwischenprodukte für deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die dieselben enthalten, und deren medizinische Verwendung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen selektive Agonisten und Antagonisten von Serotonin 1 (5-HT₁)-Rezeptoren, insbesondere einen oder beide von den 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren ein. Sie sind bei der Behandlung oder Prävention von Migräne, Depression und anderen Störungen, für die ein 5-HT₁-Agonist oder -Antagonist angezeigt ist, verwendbar.

[0002] Die europäische Patentveröffentlichung 434561, veröffentlicht am 26. Juni 1991, bezieht sich auf 7-Alkyl-, Alkoxy- und Hydroxy-substituierte 1-(4-substituierte-1-Piperazinyl)naphthaline. Die Verbindungen werden als 5-HT₁-Agonisten und -Antagonisten bezeichnet, die für die Behandlung von Migräne, Depression, Angstzustand, Schizophrenie, Stress und Schmerz verwendbar sind.

[0003] Die europäische Patentveröffentlichung 343050, veröffentlicht am 23. November 1989, bezieht sich auf 7-unsubstituierte halogenierte und Methoxy-substituierte 1-(4-substituierte-1-Piperazinyl)naphthaline, die als 5-HT_{1A}-Liganden-Therapeutika verwendbar sind.

[0004] Die PCT-Veröffentlichung WO 94/21619, veröffentlicht am 29. September 1994, bezieht sich auf Naphthalinderivate als 5-HT₁-Agonisten und -Antagonisten.

[0005] Die PCT-Veröffentlichung WO 96/00720, veröffentlicht am 11. Januar 1996, bezieht sich auf Naphthylether, die als 5-HT₁-Agonisten und -Antagonisten verwendbar sind.

[0006] Die europäische Patentveröffentlichung 701819, veröffentlicht am 20. Mai 1996, bezieht sich auf die Verwendung von 5-HT₁-Agonisten und -Antagonisten in Kombination mit einem 5-HT-Wiederaufnahmehemmer.

[0007] Glennon et al. bezieht sich auf 7-Methoxy-1-(1-piperazinyl)naphthalin als einen verwendbaren 5-HT₁-Liganden in seinem Artikel „5-HT_{1D} Serotonin Receptors“, *Clinical Drug Res. Dev.*, 22, 25–36 (1991).

[0008] Der Glennon'sche Artikel „Serotonin Receptors: Clinical Implications“, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35–47 (1990), bezieht sich auf die pharmakologischen Wirkungen, die mit Serotoninrezeptoren verbunden sind, einschließlich Appetitzüglung, Wärmeregulierung, kardiovaskuläre/hypotensive Wirkungen, Schlaf, Psychose, Angstzustand, Depression, Nausea, Emesis, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Huntington'sche Krankheit.

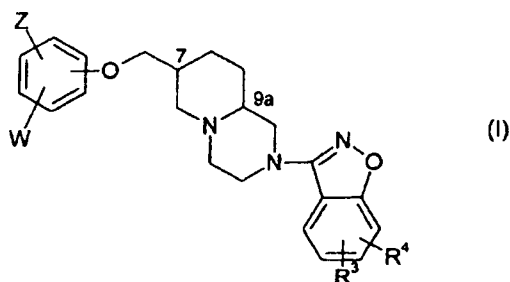
[0009] WO 95/31988, veröffentlicht am 30. November 1995, bezieht sich auf die Verwendung eines 5-HT_{1D}-Antagonisten in Kombination mit einem 5-HT_{1A}-Antagonisten, um ZNS-Störungen, wie Depression, allgemeiner Angstzustand, panische Störung, Agoraphobie, soziale Phobien, obsessive-compulsive Störung, posttraumatische Stressstörung, Gedächtnisstörungen, Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, Parkinson-Krankheit, tardive Dyskinesien, endokrine Störungen, wie Hyperprolactinämie, Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur) und Hypertension, Störungen des Gastrointestinaltraktes, wo Veränderungen der Motilität und Sekretion einbezogen sind, sowie sexuelle Funktionsstörung, zu behandeln.

[0010] G. Maura et al., *J. Neurochem*, 66 (1), 203–209 (1996), haben angegeben, dass die Verabreichung von Agonisten, die auf 5-HT_{1A}-Rezeptoren oder auf sowohl 5-HT_{1A}- als auf 5-HT_{1O}-Rezeptoren selektiv sind, eine starke Verbesserung bei der Behandlung von humanen cerebellaren Ataxien, einem facettenreichen Syndrom, für das es keine verfügbare etablierte Therapie gibt, wiedergeben könnten.

[0011] Die europäische Patentveröffentlichung 666261, veröffentlicht am 9. August 1995, bezieht sich auf Thiazin- und Thiomorpholinderivate, die zum Verwenden zur Behandlung von Katarakten beansprucht werden.

Kurzdarstellung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



worin R³, R⁴ und Z unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen (beispielsweise Chlor, Fluor, Brom oder Jod), (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Fluoratomen, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebene-

nenfalls substituiert mit einem bis drei Fluoratomen, und (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, worin jede der Alkyleinheiten gegebenenfalls mit einem bis drei Fluoratomen substituiert sein kann;

W -CH₂-O-(C₁-C₆)-Alkyl darstellt, worin die Alkyleinheit geradkettig oder verzweigt sein kann, oder W -CH₂NR¹R² darstellt, worin R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl;

oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gesättigten viergliedrigen monocyclischen Ring oder einen gesättigten oder ungesättigten nichtaromatischen vier- bis siebengliedrigen monocyclischen oder einen sieben- bis zehngliedrigen bicyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome zusätzlich zu dem Stickstoff von NR¹R² enthalten kann, worin die Heteroatome unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel und worin ein bis drei der Ringkohlenstoffatome oder eines der Ringstickstoffatome gegebenenfalls und unabhängig substituiert sein kann mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₄)-Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₃)-Alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, geradkettigem oder verzweigtem Aryl-(C₁-C₃)alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Heteroaryl-(C₁-C₃)alkyl, worin das Aryl aus Phenyl und Naphthyl ausgewählt ist und das Heteroaryl aus Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Furanyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Triazolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Pyrazinyl, Cinnolyl, Pyridinyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist;

mit der Maßgabe, dass in jedem durch NR¹R² gebildeten Ring: (a) es nicht mehr als ein Ringsauerstoffatom geben darf; (b) es keine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl-, Cyano-, Amino- oder Alkylaminoeinheit, die direkt an ein beliebiges Stickstoffatom gebunden ist, geben darf; und (c) kein Ringkohlenstoff, der doppelt an einen weiteren Ringkohlenstoff gebunden und kein Teil eines aromatischen Ringsystems ist, an ein Ringsauerstoffatom oder Ringstickstoffatom gebunden sein darf.

[0013] Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene mit der als 7R,9aS-trans- oder 7S,9aS-cis-definierten absoluten stereochemischen Konfiguration.

[0014] Beispiele für spezielle Ausführungsformen dieser Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze:

(7R,9aS)-trans-1-[3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]azetidin-3-ol;

(7R, 9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-morpholin-4-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]azetidin-3-ol;

(7R, 9aS)-trans-2-(4-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]pyrrolidin-3,4-diol;

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlor-3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-7-(3-Azetidin-1-ylmethylphenoxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]cyclopropylmethylamin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethyl)phenoxymethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]cyclopropylamin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)phenoxymethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]cyclohexylamin;

(7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]pyrrolidin-3-ol;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(2,5-dimethyl-[pyrrolidin-1-ylmethyl]phenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin];

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]isobutylamin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-morpholin-4-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-morpholin-4-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(7-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(6-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(6,7-Difluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-3-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl}-3-azabicyclo[3.2.2]nonan;
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-cis-octahydroisindol-2-ylmethyl]phenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin und
 (7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzylamin.
 [0015] Andere spezielle Ausführungsformen dieser Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze:
 (7S,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(2-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-trans-2-(5-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-trans-2-(5-Methyl-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-trans-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(2-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7R,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(2-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(2-morpholin-4-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(4-morpholin-4-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7R,9aS)-trans-2-(2-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7S,9aS)-cis-2-(5-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin,
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-(2-methoxymethylpiperidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin und
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-(3-methoxymethylpiperidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin.

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression (beispielsweise Depression bei Krebspatienten, Depression bei Parkinson-Patienten, Depression nach Herzinfarkt, subsyndromale symptomatische Depression, Depression bei infertilen Frauen, pädiatrische Depression, Hauptdepression, Einzelepisodende Depression, wiederkehrende Depression, nach Kindesmissbrauch induzierte Depression und Postpartumdepression), allgemeiner Angststörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (beispielsweise Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch-induzierter Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), endokrinen Störungen (beispielsweise Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (Einbeziehen von Veränderungen in Motilität und Sekretion), negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs (beispielsweise kleines Zelllungenkarzinom), chronischer paroxysmaler Hemicranie

und Kopfschmerz (verbunden mit vaskulären Störungen) bei einem Säuger, umfassend eine beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann, umfassend eine beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutischen verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Beispiele für solche Störungen und Zustände sind jene, die im vorangehenden Absatz aufgezählt werden.

[0018] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression (beispielsweise Depression bei Krebspatienten, Depression bei Parkinson-Patienten, Depression nach Herzinfarkt, subsyndromale symptomatische Depression, Depression bei infertilen Frauen, pädiatrische Depression, Hauptdepression, Einzelepisodendepression, wiederkehrende Depression, nach Kindesmissbrauch induzierte Depression und Postpartumdepression), allgemeiner Angststörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (beispielsweise Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch-induzierter Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), endokrinen Störungen (beispielsweise Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (Einbeziehen von Veränderungen in Motilität und Sekretion), negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs (beispielsweise kleines Zelllungenkarzinom), chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz (verbunden mit vaskulären Störungen) bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, umfassend Verabreichen bei Bedarf einer solchen Behandlung einer beim Behandeln von solcher Störung oder solchem Zustand wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Säuger.

[0019] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden kann, umfassend Verabreichen bei Bedarf einer solchen Behandlung einer beim Behandeln von solcher Störung oder solchem Zustand wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Säuger.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression (beispielsweise Depression bei Krebspatienten, Depression bei Parkinson-Patienten, Depression nach Herzinfarkt, subsyndromale symptomatische Depression, Depression bei infertilen Frauen, pädiatrische Depression, Hauptdepression, Einzelepisodendepression, wiederkehrende Depression, nach Kindesmissbrauch induzierte Depression und Postpartumdepression), allgemeiner Angststörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (beispielsweise Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch-induzierter Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), endokrinen Störungen (beispielsweise Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (Einbeziehen von Veränderungen in Motilität und Sekretion), negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs (beispielsweise kleines Zelllungenkarzinom), chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz (verbunden mit vaskulären Störungen) bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, umfassend eine Serotonin-1A-Rezeptor-antagonisierende oder -agonisierende wirksame Menge oder eine Serotonin-1D-Rezeptor antagonisierende wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden können, umfassend eine Serotonin-1A-Rezeptor-antagonisierende oder -agonisierende wirksame Menge oder eine Serotonin-1D-Rezeptor-antagonisierende

wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression (beispielsweise Depression bei Krebspatienten, Depression bei Parkinson-Patienten, Depression nach Herzinfarkt, subsyndromale symptomatische Depression, Depression bei infertilen Frauen, pädiatrische Depression, Hauptdepression, Einzelepisodendepression, wiederkehrende Depression, nach Kindesmissbrauch induzierte Depression und Postpartumdepression), allgemeiner Angststörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (beispielsweise Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch-induzierter Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), endokrinen Störungen (beispielsweise Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (Einbeziehen von Veränderungen in Motilität und Sekretion), negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs (beispielsweise kleines Zelllungenkarzinom), chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz (verbunden mit vaskulären Störungen) bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, umfassend Verabreichen an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer Serotonin-1A-Rezeptor-antagonisierenden oder -agonisierenden wirksamen Menge oder einer Serotonin-1D-Rezeptor-antagonisierenden wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden können, umfassend Verabreichen an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, einer Serotonin-1A-Rezeptor-antagonisierenden oder -agonisierenden wirksamen Menge oder einer Serotonin-1D-Rezeptor-antagonisierenden wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt oder verhindert werden kann, umfassend

- a) einen pharmazeutisch verträglichen Träger,
 - b) eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und
 - c) einen 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon;
- wobei die Menge der Wirkstoffe (d. h. die Verbindung der Formel I und der 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor) derart ist, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist.

[0025] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden können, umfassend Verabreichen an einen Säuger, vorzugsweise einen Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf:

- a) einer Verbindung der Formel I, wie vorstehend definiert, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und
 - b) eines 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors, vorzugsweise Sertralin, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon;
- wobei die Mengen der Wirkstoffe (d. h. die Verbindung der Formel I und des 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors) derart sind, dass die Kombination beim Behandeln solcher Störung oder Zustand wirksam ist.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden können, umfassend Verabreichen an den Säuger, der solcher Behandlung bedarf:

- a) eines 5-HT1A-Agonisten oder -Antagonisten oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und
 - b) eines 5-HT1D-Antagonisten der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon,
- worin die Mengen von jedem Wirkstoff (d. h. dem 5-HT1A-Agonisten oder -Antagonisten und dem 5-HT1D-Antagonisten) derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist.

[0027] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger, vorzugsweise einem Menschen, behandelt werden können, umfassend:

- a) einen 5-HT1A-Agonisten oder Antagonisten oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,
- b) einen 5-HT1D-Antagonisten der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, worin die Mengen von jedem Wirkstoff (d. h. der 5HT1A-Agonist oder -Antagonist und der 5-HT1D-Antagonist) derart sind, dass die Kombination beim Behandeln von solcher Störung oder Zustand wirksam ist.

[0028] Diese Erfindung betrifft auch die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind die Salze von Chlorwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Salicylsäure, Oxalsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Weinsäure, Maleat, Dip-toluoylweinsäure und Mandelsäure.

[0029] Sofern nicht anders ausgewiesen, schließt der wie hierin verwendete Begriff „Halogen“ Fluor, Chlor, Brom und Jod ein.

[0030] Sofern nicht anders ausgewiesen, kann der wie hierin verwendete Begriff „Alkyl“ geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein und kann geradkettige oder cyclische Einheiten sowie verzweigte und cyclische Einheiten einschließen.

[0031] Der wie hierin verwendete Begriff „Behandlung“ bezieht sich auf Umkehren, Lindern, Inhibieren des Fortschreitens von oder Prävention der Störung oder Zustand, auf die sich ein solcher Begriff anwenden lässt, oder ein oder mehrere Symptome von solchem Zustand oder solcher Störung. Der wie hierin verwendete Begriff „Behandlung“ bezieht sich auf den Vorgang des Behandelns, wie „Behandeln“, das unmittelbar vorstehend definiert wurde.

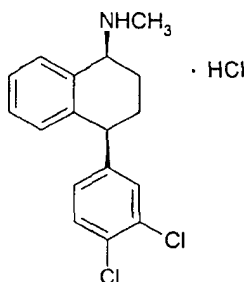
[0032] Die Verbindungen der Formel I können optische Zentren aufweisen und können deshalb in verschiedenen enantiomeren Konfigurationen vorkommen. Die Erfindung schließt alle enantiomeren, diastereomeren und andere Stereoisomeren der Verbindungen der Formel I sowie racemische und andere Gemische davon ein.

[0033] Die vorliegende Erfindung betrifft auch alle radiomarkierten Formen der Verbindungen der Formel I. Bevorzugte radiomarkierte Verbindungen der Formel I sind jene, worin die Radiomarkierungen ausgewählt sind aus ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I und ^{125}I . Solche radiomarkierten Verbindungen sind als Forschungs- und Diagnosewerkzeuge bei pharmakokinetischen Metabolismusstudien und in Bindungsassays bei sowohl Tieren als auch Menschen verwendbar.

[0034] Wie hierin verwendet, bezieht sich „Modulieren von serotonerger Neurotransmission“ auf das Erhöhen oder Verbessern, oder Vermindern oder Verzögern des neuronalen Vorgangs, wobei Serotonin durch eine prä-synaptische Zelle nach Anregung freigesetzt wird oder die Synapse zum Stimulieren oder Inhibieren der post-synaptischen Zelle kreuzt.

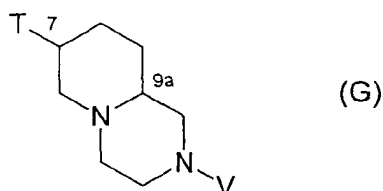
[0035] Wie hierin verwendet, bedeutet „chemische Abhängigkeit“ ein abnormales Verlangen oder Wunsch nach oder eine Sucht nach einem Arzneimittel. Solche Arzneimittel werden im Allgemeinen an das betroffene Individuum durch eine Vielzahl von Verabreichungsmitteln, einschließlich oral, parenteral, nasal oder durch Inhalation, verabreicht. Beispiele für chemische Abhängigkeiten, die durch die erfindungsgemäßen Verfahren behandelbar sind, sind Abhängigkeiten von Alkohol, Nikotin, Kokain, Heroin, Phenol, Barbitol und Benzodiazepinen (beispielsweise Valium (Handelsmarke)). Wie hierin verwendet, bedeutet „Behandeln einer chemischen Abhängigkeit“ Vermindern oder Lindern von solcher Abhängigkeit.

[0036] Sertralin, (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalinamin, wie hierin verwendet, hat die Formel $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NCl}_2$ und die nachstehende Strukturformel

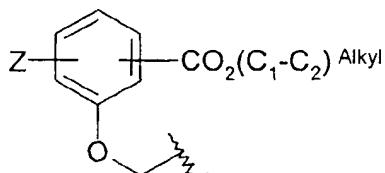


[0037] Seine Synthese wird in US-Patent 4536518, eingereicht von Pfizer Inc., beschrieben. Sertralinhydrochlorid ist als ein Antidepressant und anorektisches Mittel verwendbar und ist auch bei der Behandlung von Depression, Chemikalienabhängigkeiten, Angstzustand, obsessiv-compulsiven Störungen, Phobien; panischer Störung, posttraumatischer Stressstörung und vorzeitiger Ejakulation verwendbar.

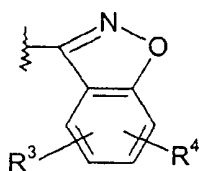
[0038] Diese Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel



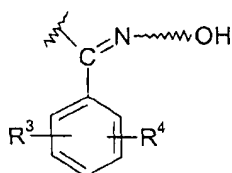
worin die Stereochemie entweder (7R,9aS)-trans- oder (7S,9aS)-cis ist;
T ausgewählt ist aus HOCH₂-, HC(=O)-, H₃CO₂SOCH₂-, -CH₂NR¹R², geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy und



worin Z wie in der Definition der Verbindungen der Formel I definiert ist und V ausgewählt ist aus Wasserstoff, t-Butoxycarbonyl, Gruppen der Formel



worin R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl und Methoxy und Gruppen der Formel



worin R³ und R⁴ wie vorstehend ausgewiesen sind, und die Oximinoeinheit syn, anti oder ein Gemisch von Syn- und Anti-Isomeren sein kann.

[0039] Solche Verbindungen sind bei der Synthese von Verbindungen der Formel I verwendbar.

[0040] Beispiele für spezielle Verbindungen der Formel G sind die nachstehenden:

(7R,9aS)-trans-7-(3-Methoxycarbonylphenoxy)methyloctahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;

(7R,9aS)-trans-7-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyloctahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;

(7R,9aS)-trans-7-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;

(7R,9aS)-trans-3-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydrochinazolizindihydrochlorid und Mineralsalze davon;

(7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol;

(7S,9aS)-trans-3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzoesäuremethylester;

(7R,9aS)-trans-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)- octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]phenyl}methanol;

(7R,9aS)-trans-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)- octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]phenyl}methanolsulfonat;

(7S,9aS)-cis-7-(3-Methoxycarbonylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;

(7S,9aS)-cis-{2-[5-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyl]-2-methylpiperidin-1-yl}ethylmethylcarbaminsäure-tert-butylester;

(7S,9aS)-cis-3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxybenzoesäuremethylester;

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]phenyl]methanol;

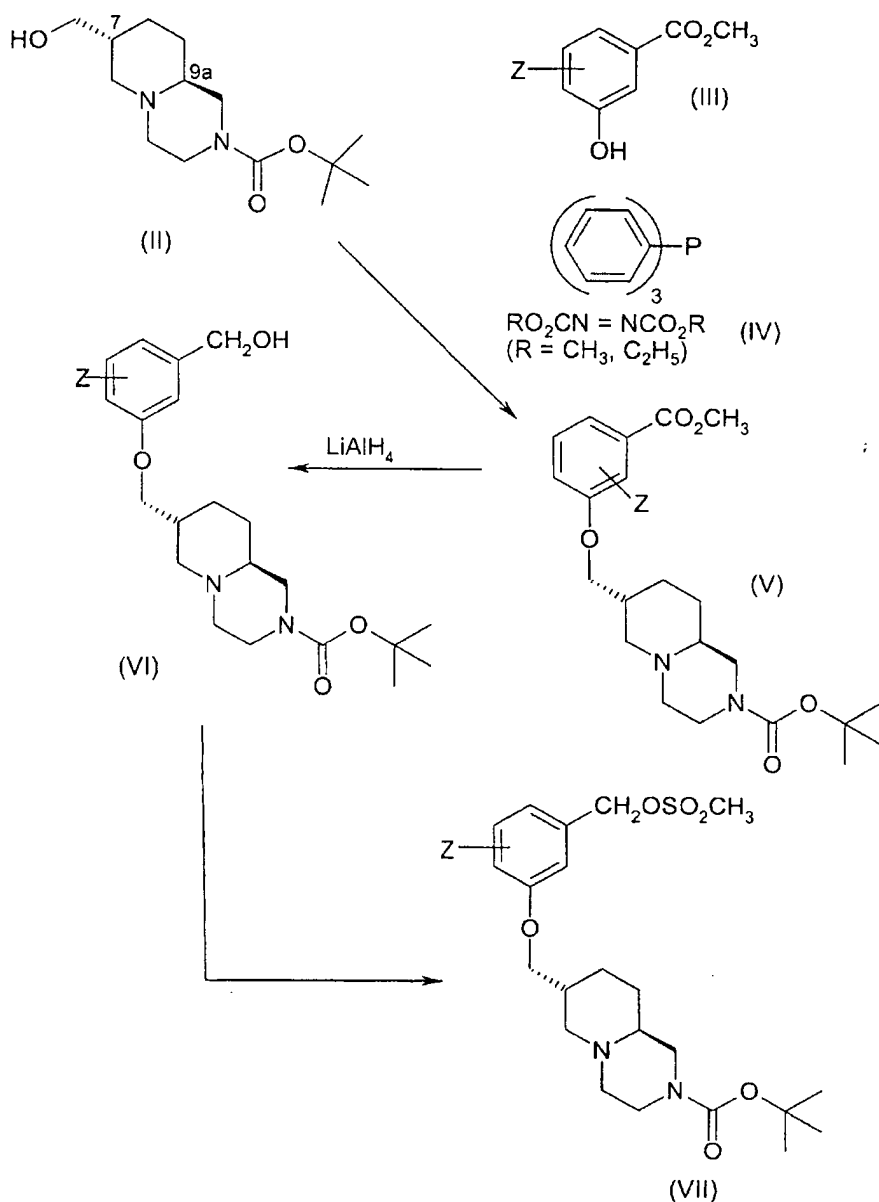
(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxybenzoesäuremethylester;

(7S,9aS)-cis-[4-(2-Benzo [d] isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)phenyl]methanol;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlormethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-{1-[2-(Benzo[d]isoxazol-3-ylmethylamino)ethyl]-6-methylpiperidin-3-ylmethoxy}benzonnitril;
 (7S,9aS)-{2-[5-(2-Aminomethylphenoxy)methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]ethyl}benzo[d]isoxazol-3-ylmethylamin;
 (7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzonnitril;
 (7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzylamin;
 (7S,9aS)-cis-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol;
 (7S,9aS)-cis-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd;
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd;
 (7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol und
 (7R,9aS)-trans-Methansulfonsäure-2-(5-fluorbenzo[d]- isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-ylester.

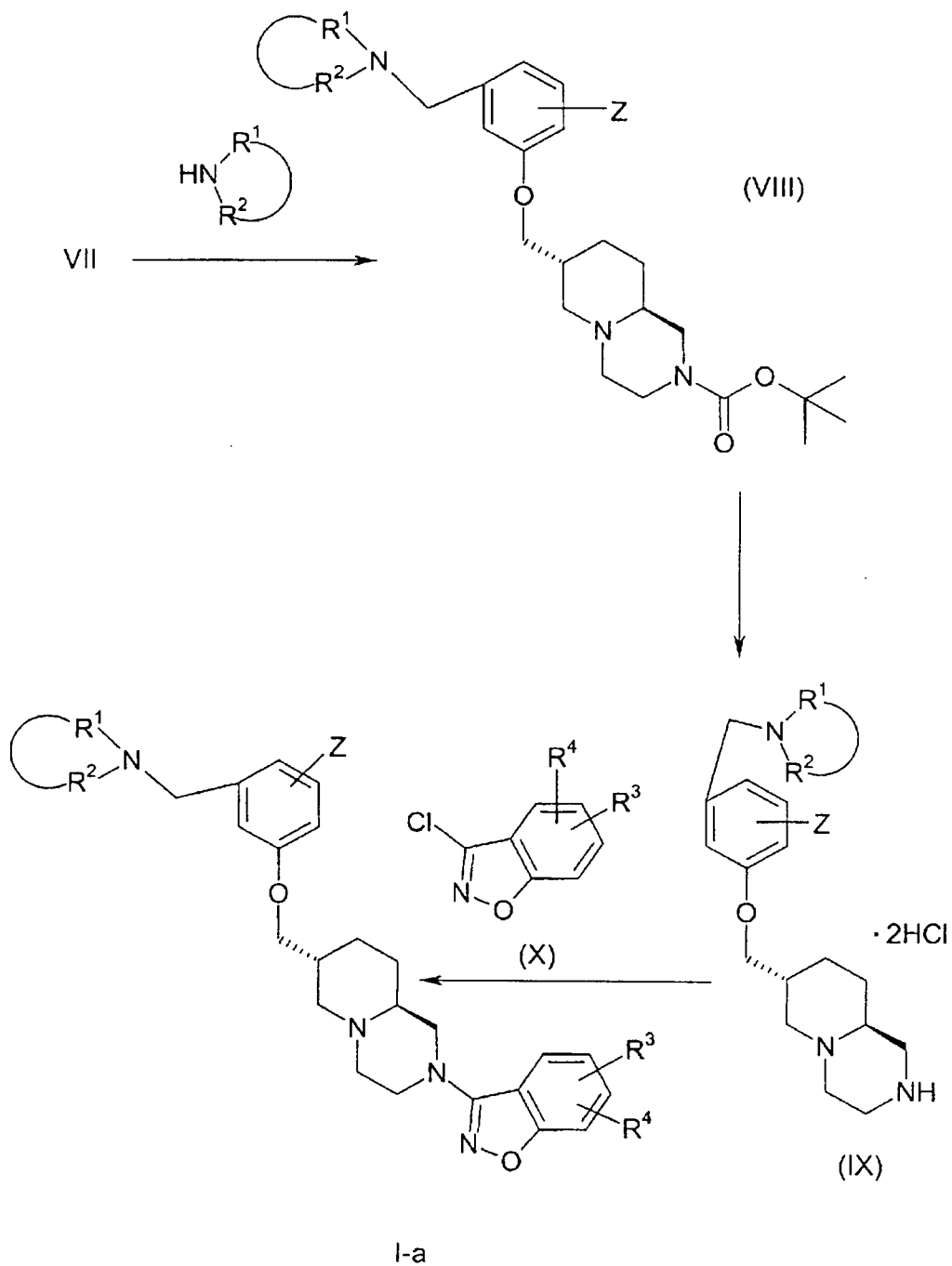
Beschreibung der Erfindung im Einzelnen

[0041] Verbindungen der Formel I können gemäß den nachstehenden Reaktionsschemata und der nachstehenden Erörterung hergestellt werden. Sofern nicht anders ausgewiesen, sind W, Z, T, V, R¹, R², R³ und R⁴ und Strukturformeln I und G in den nachstehenden Reaktionsschemata und der Erörterung wie vorstehend definiert.

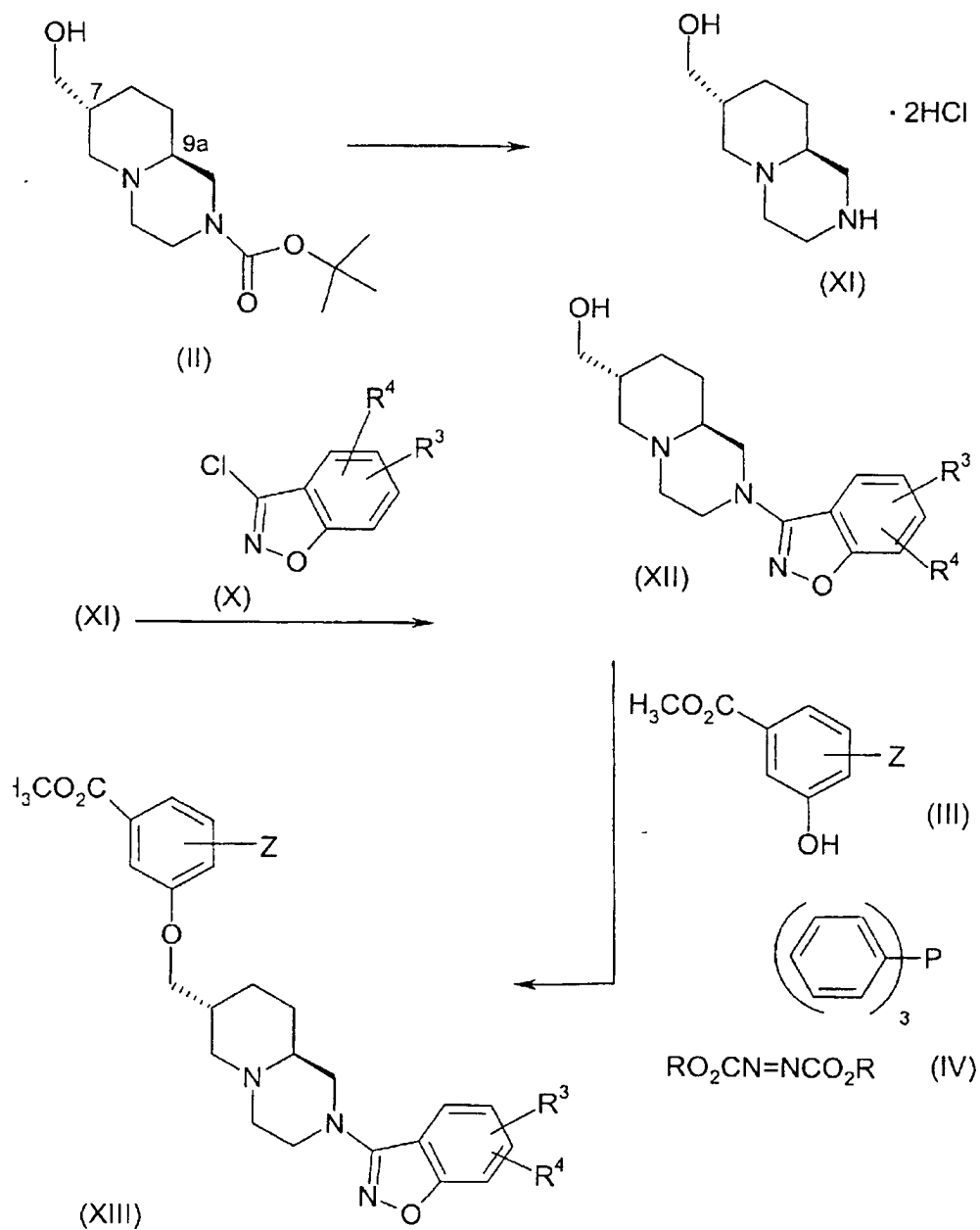
SCHEMA 1



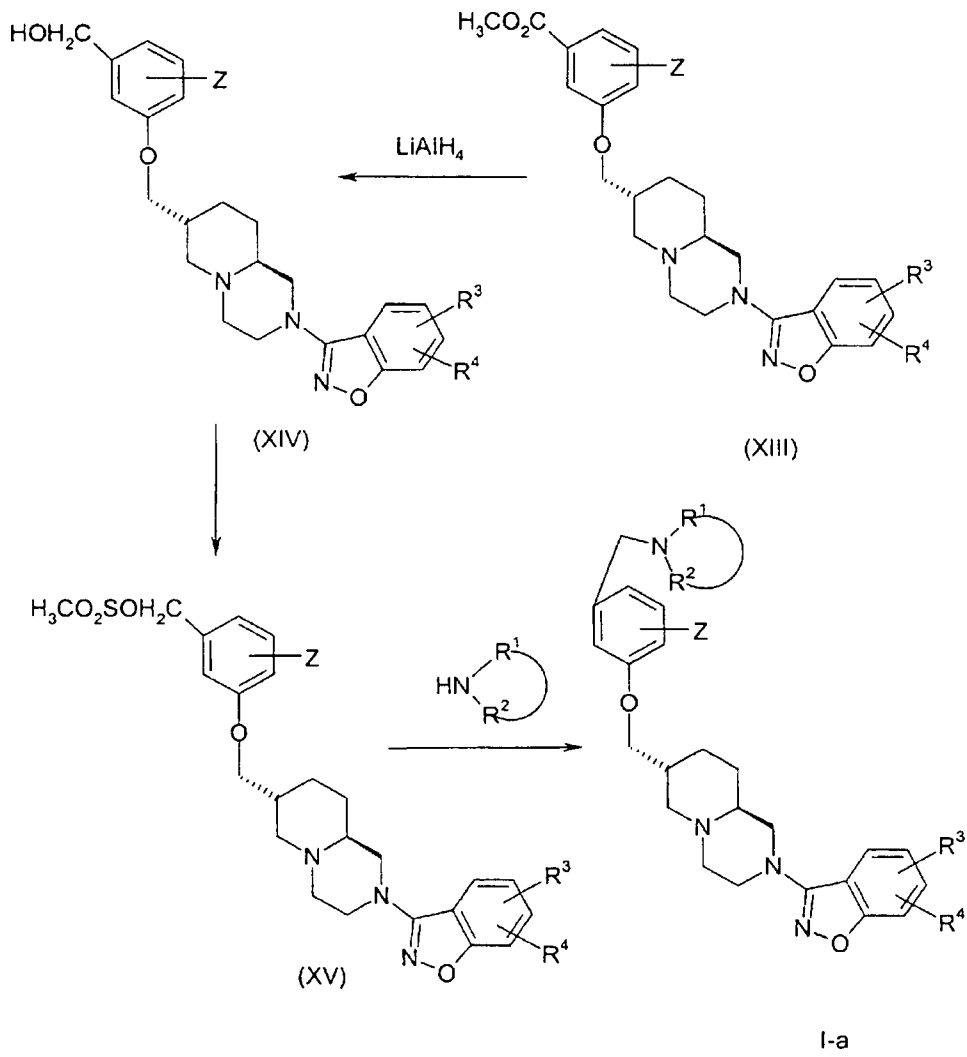
SCHEMA 1 (FORTSETZUNG)



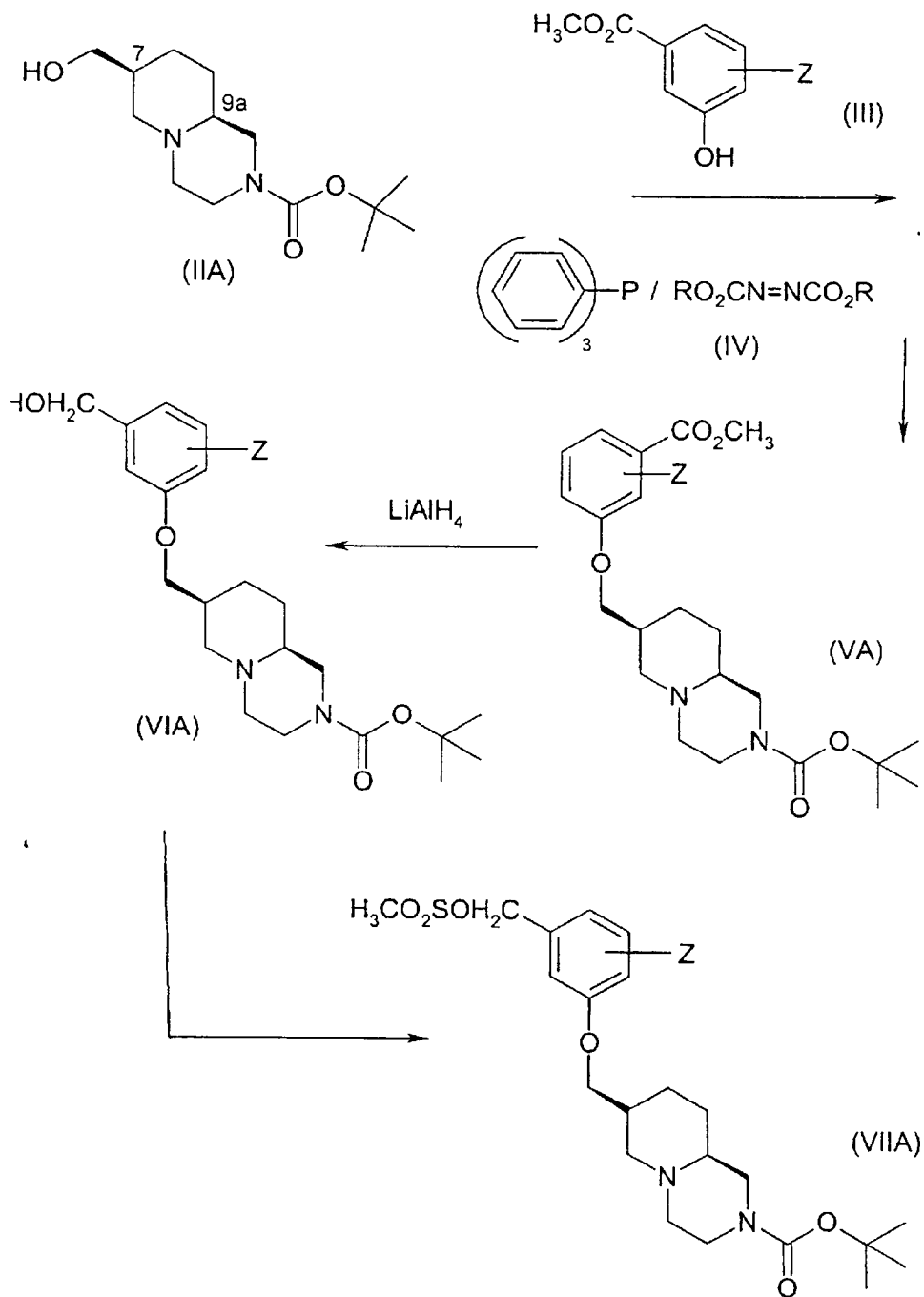
SCHEMA 2



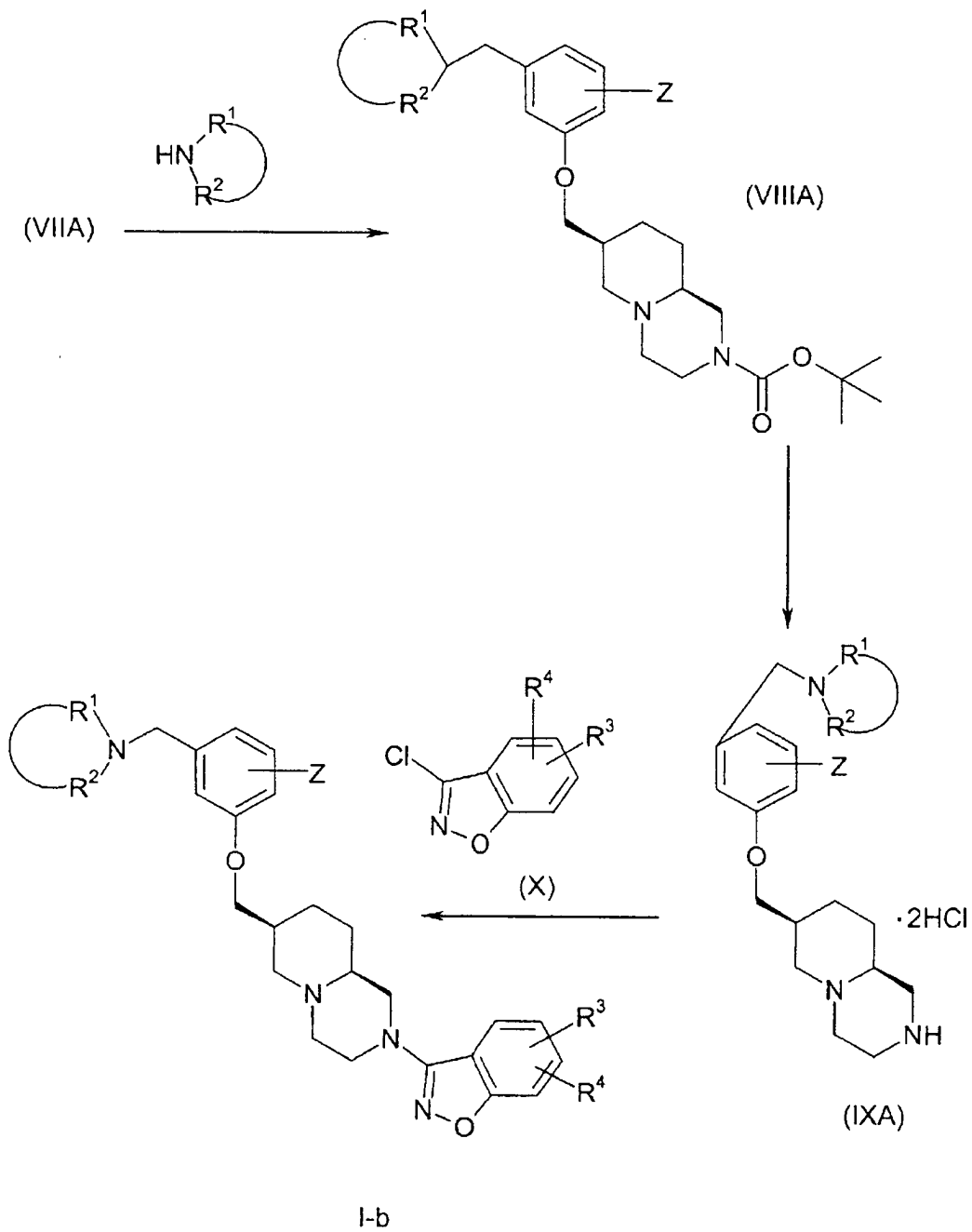
SCHEMA 2 (FORTSETZUNG)



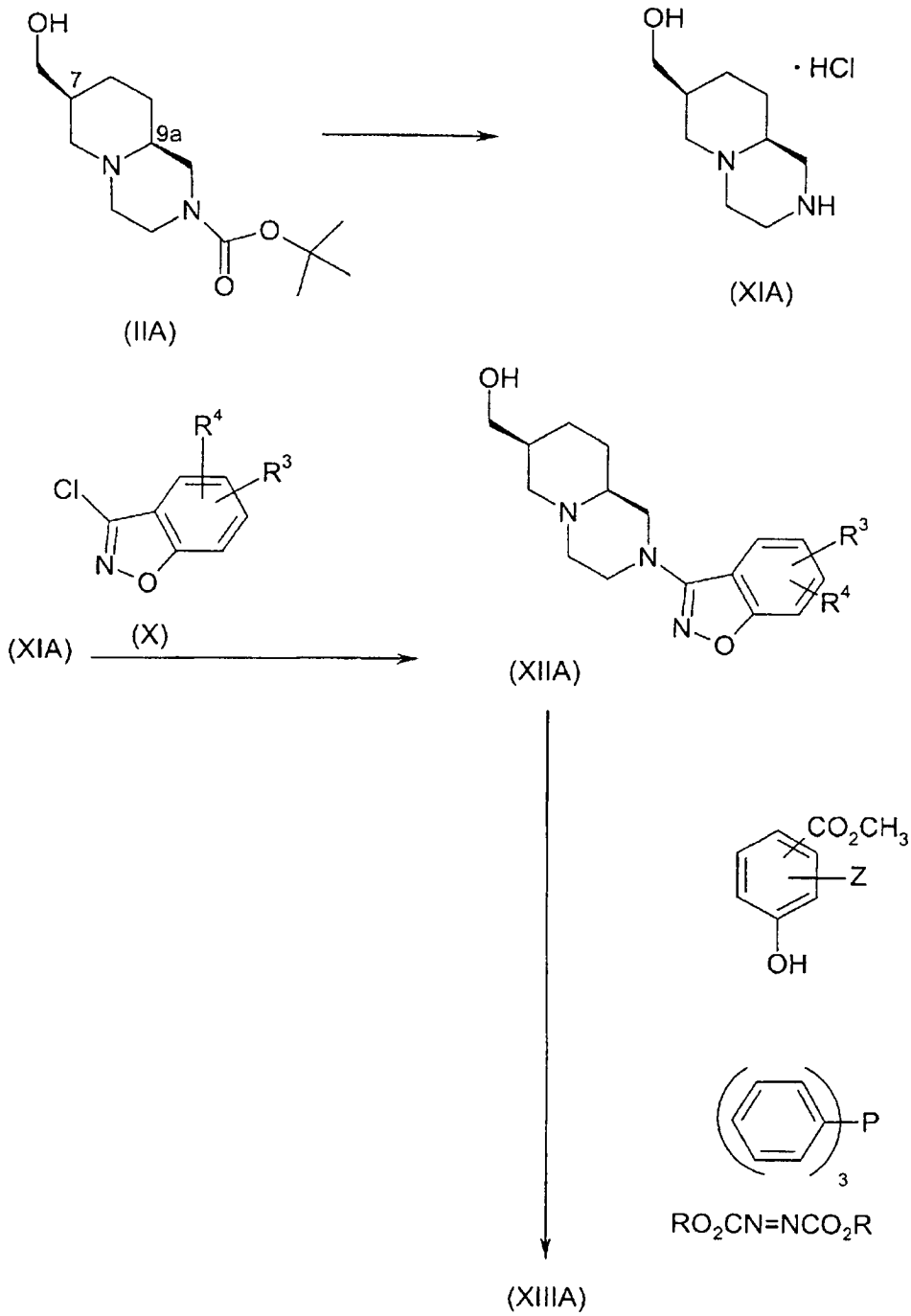
SCHEMA 3



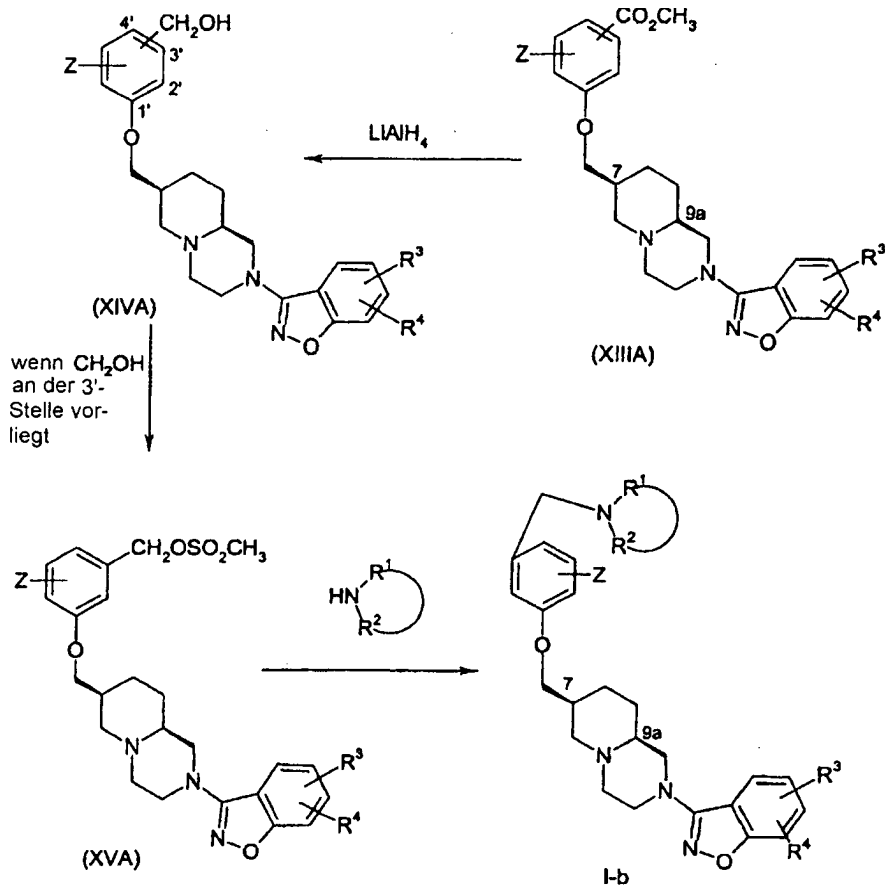
SCHEMA 3 (FORTSETZUNG)



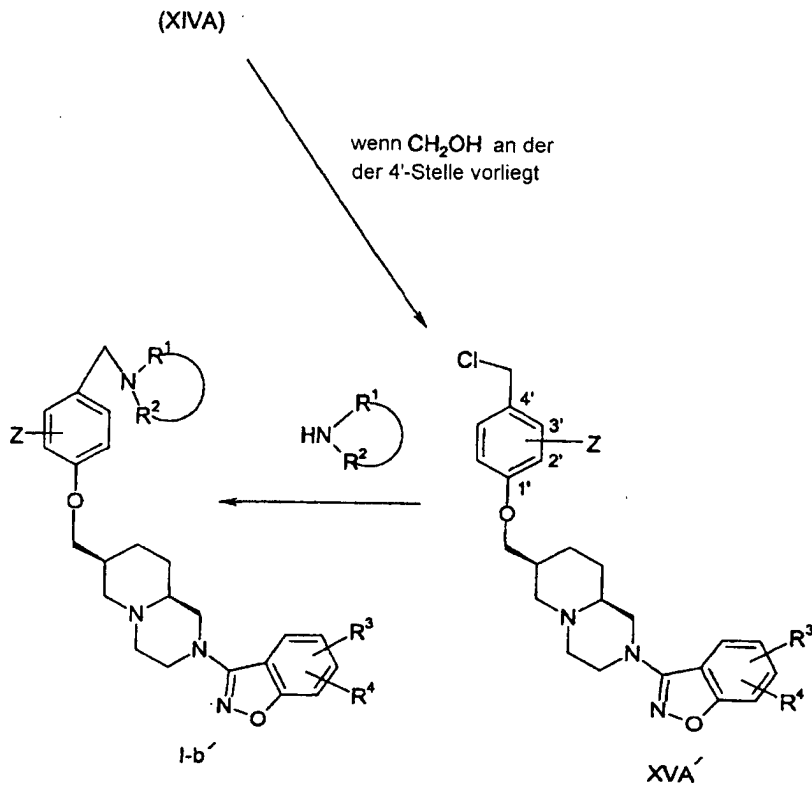
SCHEMA 4



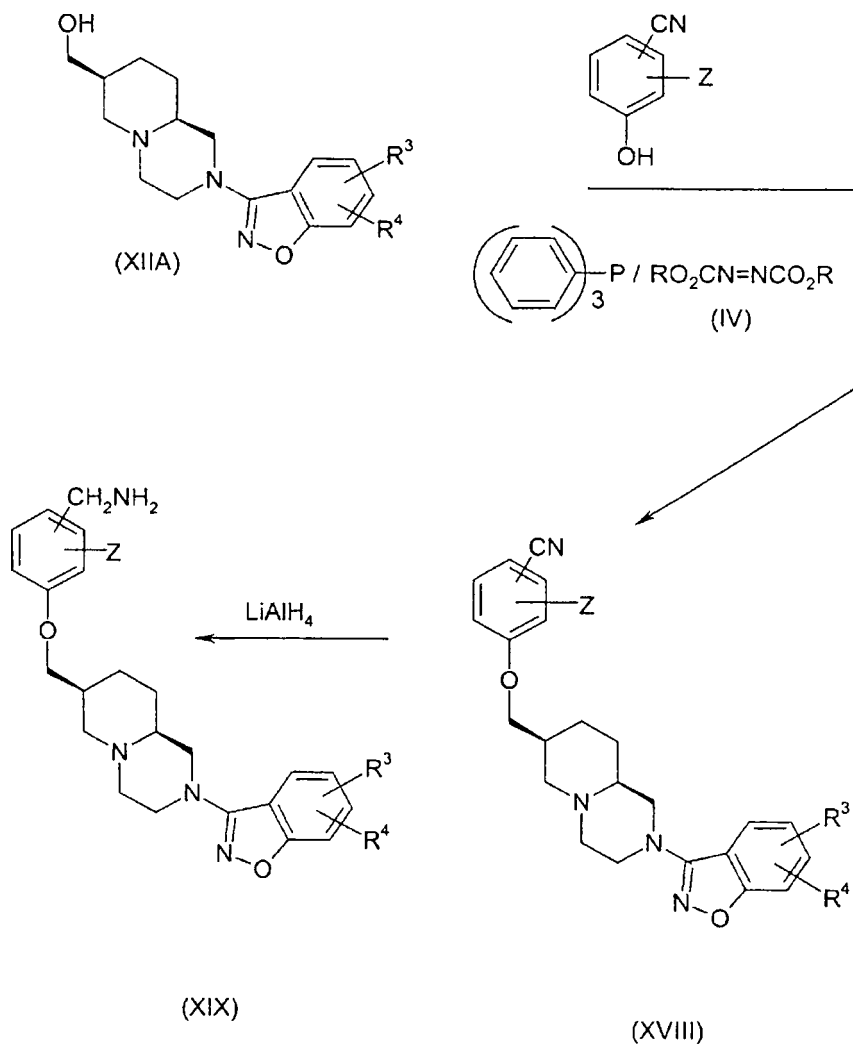
SCHEMA 4 (FORTSETZUNG)



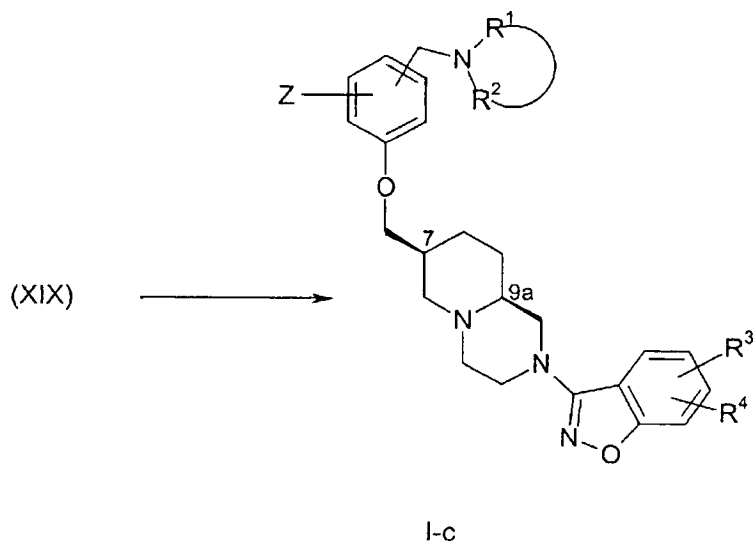
SCHEMA 4 (FORTSETZUNG)



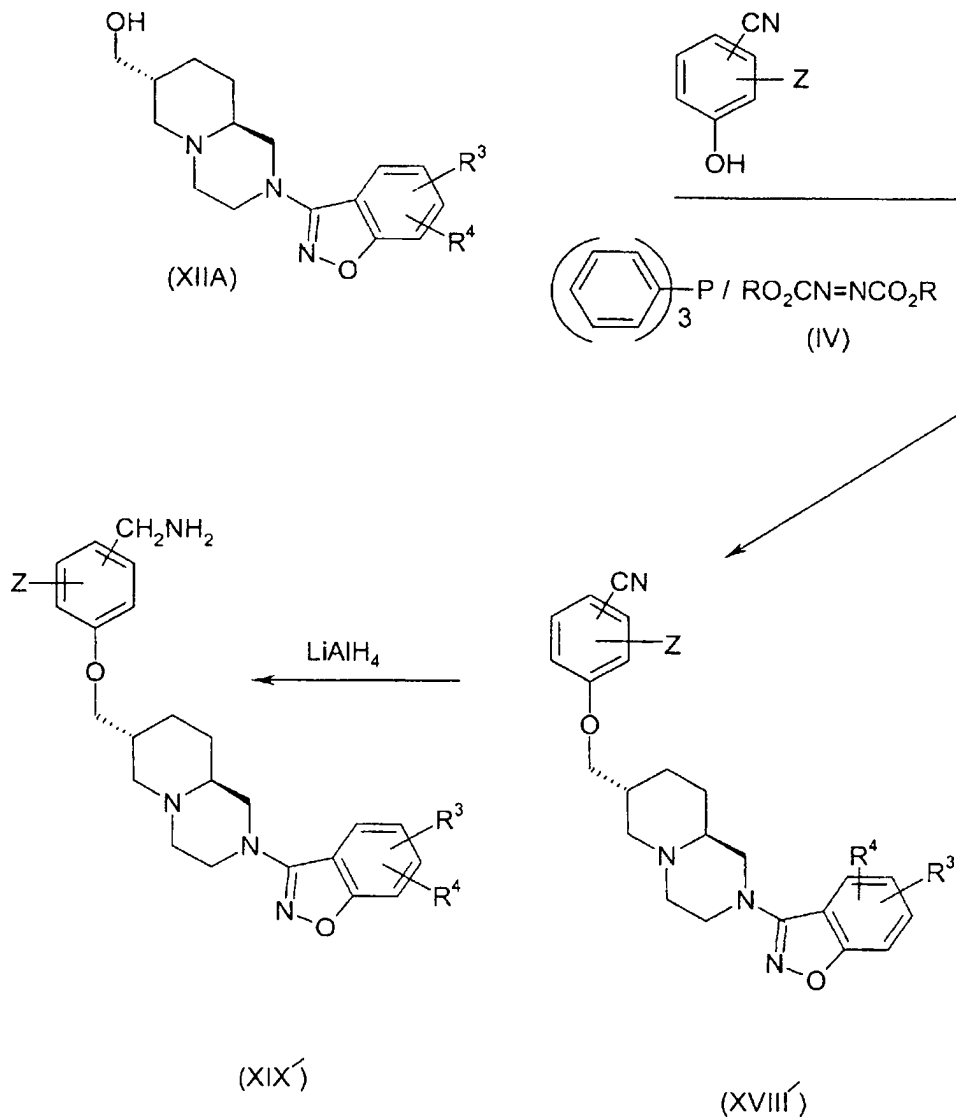
SCHEMA 5



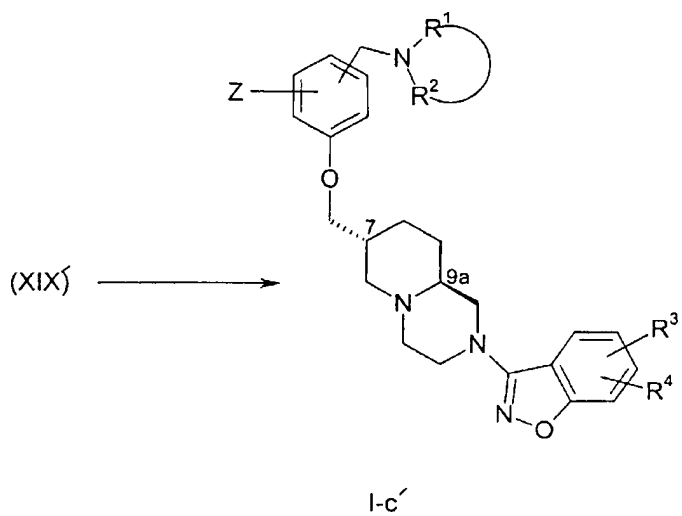
SCHEMA 5 (FORTSETZUNG)



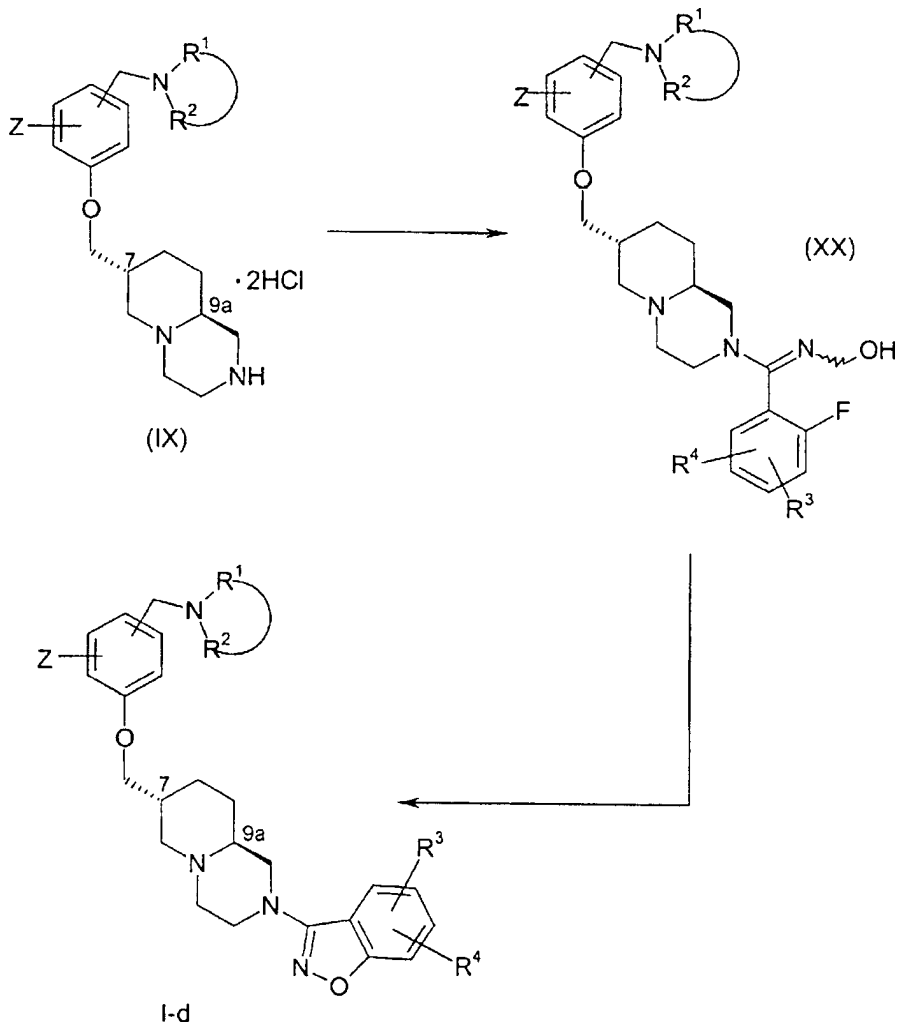
SCHEMA 5a



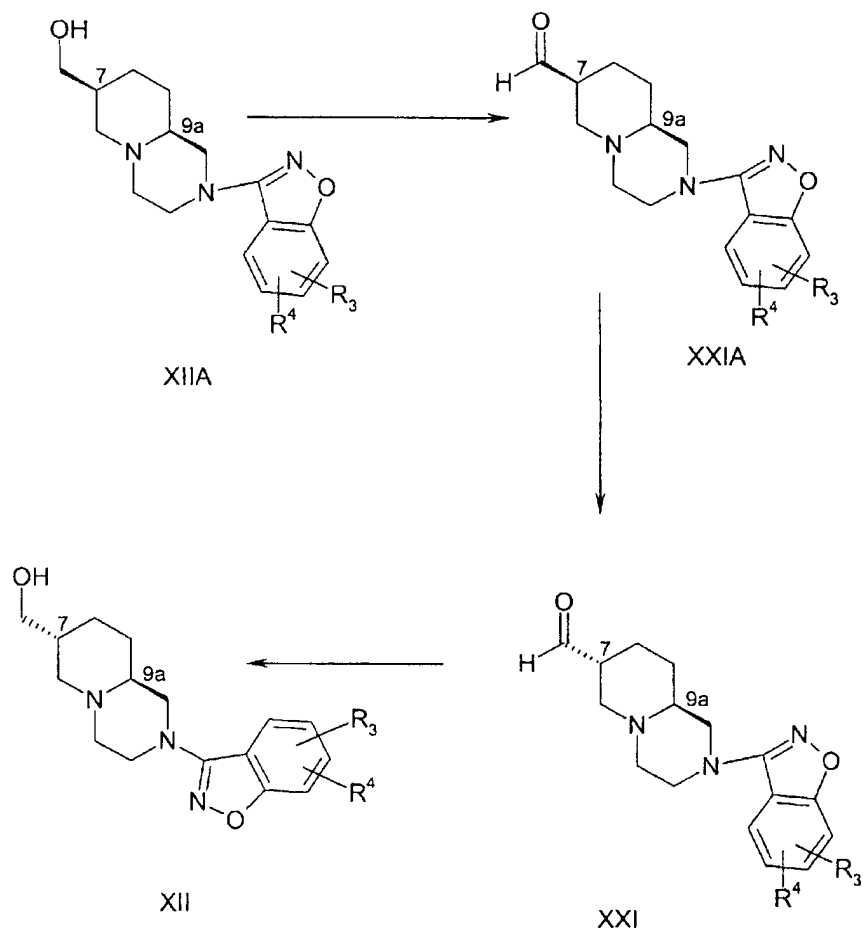
SCHEMA 5A (FORTSETZUNG)



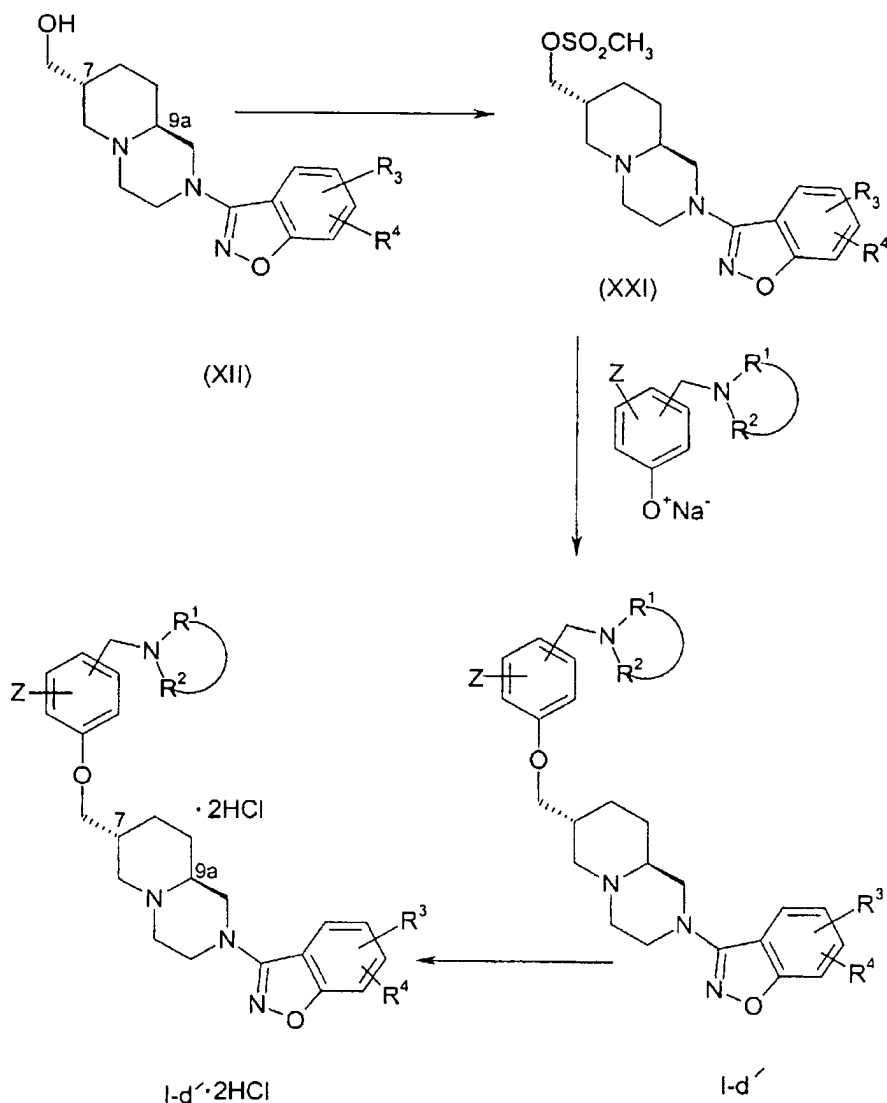
SCHEMA 6



SCHEMA 7



SCHEMA 7 (FORTSETZUNG)



[0042] Schemata 1–7 erläutern Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel I.

[0043] Schema 1 erläutert ein Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel I mit der (7R,9aS)-trans-Stereochemie. Bezugnehmend auf Schema 1 wird die Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel III unter Mitsunobu-Kupplungsbedingungen in Gegenwart von Triphenylphosphin und einer Verbindung der Formel RO₂CN=NCO₂R (IV), worin R Methyl oder Ethyl darstellt, unter Bildung der Verbindung der Formel V (siehe O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981)) kombiniert. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion schließen Tetrahydrofuran (THF), andere Ether und Halogenkohlenwasserstofflösungsmittel ein, wobei THF bevorzugt ist. Diese Reaktion wird im Allgemeinen bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 65°C etwa 1 bis etwa 24 Stunden durchgeführt. Sie wird vorzugsweise bei etwa 50°C für etwa 4 bis 18 Stunden durchgeführt.

[0044] Reduktion der Verbindung der Formel V ergibt die Verbindung der Formel VI. Diese Reduktion wird unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Diethylether und anderen Dialkylethern, vorzugsweise Diethylether, bei einer Temperatur von etwa -5°C bis etwa Raumtemperatur für etwa 0,5 bis etwa 18 Stunden ausgeführt.

[0045] Die Verbindung der Formel VI kann dann in die Verbindung der Formel VII durch Umsetzen derselben mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer tertiären Aminbase, wie Triethylamin (TEA), in Methylenchlorid oder anderem Halogenkohlenwasserstofflösungsmittel bei einer Temperatur von etwa -5°C bis etwa Raumtemperatur für einen Zeitraum von etwa 10 Minuten bis etwa 2 Stunden umgewandelt werden.

[0046] Die Reaktion der erhaltenen Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel HNR¹R², worin R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen wie in Schema 1 angeführten Ring bilden können, ergibt die entsprechende Verbindung mit der Formel VIII. Typischerweise wird diese Reaktion in THF, N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Acetonitril oder einem Gemisch von zwei oder mehreren oder den vorangehenden Lösungsmitteln bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 100°C für

einen Zeitraum von 1 bis etwa 18 Stunden durchgeführt. Die Verbindung der Formel VIII wird dann unter Bildung des Chlorwasserstoffsäureadditionssalzes der entsprechenden Verbindung der Formel IX von den Schutzgruppen befreit. Dies kann unter Verwendung von wasserfreier Chlorwasserstoffsäure (HCl) in Diethylether, einem anderen Dialkylether oder einem Halogenkohlenwasserstofflösungsmittel bei etwa Raumtemperatur ausgeführt werden. Diese Reaktion kann auch ohne ein Lösungsmittel unter Verwendung von Trifluoressigsäure ausgeführt werden, wobei in dem Fall das Bitrifluoressigsäureadditionssalz gebildet wird. Diese Reaktion wird im Allgemeinen für etwa 2 bis etwa 18 Stunden ablaufen lassen.

[0047] Die gewünschte entsprechende Verbindung der Formel I-a kann durch Umsetzen der Verbindung der Formel IX aus der vorangehenden Reaktion mit der geeigneten Verbindung der Formel X, worin R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind, in der Definition von Verbindungen der Formel I und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) gebildet werden. Diese Reaktion wird typischerweise in Pyridin bei einer Temperatur von etwa 50°C bis etwa 110°C für einen Zeitraum von etwa 1 bis etwa 48 Stunden durchgeführt.

[0048] Schema 2 erläutert ein alternatives Verfahren der Herstellung von Verbindungen der Formel I-a. Bezugnehmend auf Schema 2 wird das Ausgangsmaterial der Formel II unter Verwendung von vorstehenden Bedingungen und Reaktanten für die Herstellung von Verbindungen der Formel IX von den Schutzgruppen befreit unter Bildung des Dichlorwasserstoffsäure- oder Ditrifluoressigsäureadditionssalzes der erhaltenen Verbindung der Formel XI. Reaktion der erhaltenen Verbindung der Formel XI in Gegenwart einer organischen Base, wie DBU, mit der Verbindung der Formel XI ergibt die entsprechende Verbindung der Formel XII.

[0049] Die in der vorangehenden Reaktion hergestellte Verbindung der Formel XII wird dann mit 3-Hydroxybenzoesäuremethylester (III) in Gegenwart von Triphenylphosphin und einer Verbindung der Formel $\text{RO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{R}$ (IV), worin R Methyl oder Ethyl darstellt, unter Verwendung der vorstehend für die Herstellung von Verbindungen der Formel V beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt unter Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel XIII, welche dann reduziert wird, unter Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel XIV. Die Reaktion kann unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus THF, Diethylether und anderen Dialkylethern, vorzugsweise THF, bei einer Temperatur von etwa -5°C bis etwa Raumtemperatur für etwa 0,5 bis etwa 18 Stunden ausgeführt werden.

[0050] Die Verbindung der Formel XIV wird dann in die entsprechende Verbindung der Formel XV in einer zu der Umwandlung der Verbindung der Formel VI in jene der Formel VII analogen Weise, welche in Schema 1 erläutert und vorstehend beschrieben wird, umgewandelt. Das gewünschte Endprodukt der Formel I-a kann dann aus der entsprechenden Verbindung der Formel XV und der geeigneten Verbindung der Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen wie in Schema 2 angegebenen Ring bilden können, unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren zum Umwandeln der Verbindung der Formel VII in eine Verbindung der Formel VIII, erhalten werden.

[0051] Schema 3 erläutert die Herstellung von Verbindungen der Formel I mit der (7S,9aS)-cis-Stereochemie. Diese Verbindungen werden in Schema 3 und anschließend als Verbindungen der Formel I-b definiert. Die in diesem Schema erläuterten Reaktionen werden unter Verwendung von Reagenzien und Bedingungen, die analog zu jenen vorstehend in Schema 1 beschriebenen sind, zum Umwandeln der Verbindung der Formel II in eine Verbindung der Formel I-a ausgeführt.

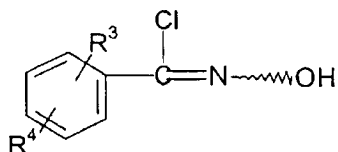
[0052] Schema 4 erläutert alternative Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I-b. Wie in Schema 4 erläutert, können Verbindungen der Formel I-b, worin die Aminomethyl-enthaltende Seitenkette an die Phenoxygruppe in der 3'-Position gebunden ist, unter Verwendung eines zu Schema 2 analogen Verfahrens hergestellt werden. Die analogen Verbindungen, worin die Aminomethylseitenkette an die Phenoxygruppe an der 4'-Position gebunden ist, verläuft über ein anderes Zwischenprodukt. Insbesondere können solche Verbindungen durch Umsetzen der entsprechenden Verbindung der Formel XIVA, worin die Hydroxymethylgruppe an der 4'-Position vorliegt, mit Methansulfonylchlorid unter den gleichen wie vorstehend für die Bildung der Verbindung der Formel VII in Schema 1 beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel XVA' hergestellt werden. Diese Verbindung kann dann in die entsprechende Verbindung mit der Formel I-b' unter Verwendung eines zu jenem vorstehend für die Bildung von Verbindungen der Formel I-a aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XV beschriebenen Verfahren umgewandelt werden.

[0053] Schemata 5 und 5a erläutern ein Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel I, worin W $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ darstellt. Die Reaktionsreihe, die in Schema 5 zum Umwandeln der Ausgangsmaterialien der Formel XIIA in jene der Formel XIX erläutert wird, ist analog zu der Umwandlung der Verbindung der Formel XIIA in eine Verbindung der Formel XIVA in Schema 4 mit der Ausnahme, dass in dem ersten Schritt dieser Reihen, d. h. die Reaktion, die den Phenoxysubstituenten hinzufügt, der substituierte phenolische Reaktant ein Cyano-substituiertes Phenol anstatt eines Hydroxy-substituierten Benzoessäuremethylesters ist.

[0054] Die Verbindung der Formel XIX kann in das gewünschte Endprodukt der Formel I-c durch Umsetzen desselben mit einer Verbindung der Formel $\text{X}'\text{-R}^1\text{---R}^2\text{-X}'$, worin X' Brom, Chlor oder Methansulfonat darstellt und die unterbrochene Linie den Teil der Ringstruktur des Endprodukts entsprechend R^1 und R^2 wiedergibt, in

Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, oder einer organischen Base, wie DBU, oder mit Verbindungen der Formel R^1X' und R^2X' nacheinander umgewandelt werden. Die Reaktion mit $X'R^1$ --- R^2X' (oder die aufeinander folgenden Reaktionen mit R^1X' und R^2X') wird im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid (DMF), THF oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 100°C , vorzugsweise etwa 40°C bis etwa 100°C , für einen Zeitraum von etwa 1 bis 48 Stunden durchgeführt. Die in Schema 5a beschriebenen Reaktionen können in einer analogen Weise zu jener von Schema 5 ausgeführt werden.

[0055] Schema 6 bezieht sich auf ein anderes Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel I mit der gleichen Stereochemie an Positionen 7 und 9a wie Verbindungen der Formel I-a und worin die Aminomethylseitenketten an der Phenoxygruppe bei jeder Position (d. h. ortho, meta oder para) jener Gruppe gebunden sein kann. Diese Verbindungen werden in Schema 6 und anschließend als Verbindungen der Formel I-d bezeichnet. Unter Bezugnehmen auf Schema 6 wird das Dihydrochloridsalz der geeigneten Verbindung der Formel IX mit syn, anti oder einem Gemisch der Syn- und Antiisomeren einer Verbindung der Formel



(d. h. dem geeignet substituierten Benzohydroxyiminoylchlorid) in Gegenwart einer Base, wie DBU, unter Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel XX umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion schließen Chlorkohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid, ein. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa -78°C bis etwa 50°C . Diese Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 40°C für einen Zeitraum von etwa 0,5 bis etwa 24 Stunden durchgeführt.

[0056] Die erhaltene Verbindung der Formel XX kann dann in das gewünschte Endprodukt der Formel I-d durch Umsetzen desselben mit einer starken nukleophilen organischen Base (beispielsweise N-Butyllithium) oder Natriumhydrid umgewandelt werden. Diese Reaktion wird typischerweise in einem Lösungsmittel, wie Toluol, DMF oder THF, bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis etwa 110°C für etwa 1 bis 48 Stunden ausgeführt. Vorzugsweise ist das Lösungsmittel ein Gemisch von Toluol und THF und die Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa 80°C bis etwa 100°C ausgeführt.

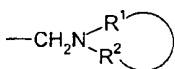
[0057] Schema 7 erläutert ein anderes Verfahren, das unter Bildung von Verbindungen der Formel I-a und den analogen Verbindungen, worin die Aminomethylseitenkette an die Phenoxygruppe an den ortho-, meta- oder para-Positionen gebunden ist, verwendet werden. Solche Verbindungen werden in Schema 7 und anschließend als „Verbindungen der Formel I-d“ bezeichnet. Bezugnehmend auf Schema 7 wird eine Verbindung der Formel XIIA oxidiert unter Bildung des entsprechenden (7S,9aS)cis-Aldehyds der Formel XXIA durch Auflösen desselben in Dichlormethan, das ein Überschuss an N,N-Diisopropylethylamin (in Mol-Äquivalenten bezogen auf das Substrat der Formel (XI-IA)) enthält, und Behandeln desselben mit einer Aufschlämmung des Pyridinschwefeltrioxidkomplexes in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei einer Anfangstemperatur unter 10°C . Das Reaktionsgemisch wird dann bei etwa Umgebungstemperatur für etwa 18 Stunden gerührt. Die erhaltene Verbindung der Formel XXIA wird anschließend an dem Kohlenstoff C-7 epimerisiert unter Bildung des entsprechenden (7R,9aS)-trans-Aldehyds der Formel XXI unter Rühren einer Methanollösung der Verbindung der Formel XXIA mit einem festen Kaliumcarbonat bei etwa Umgebungstemperatur für etwa 18 Stunden.

[0058] Reduktion des Aldehyds der Formel XXI ergibt den entsprechenden Alkohol der Formel XII. Diese Reduktion kann durch Behandlung mit Natriumborhydrid in Methanol für etwa 18 Stunden bei etwa Umgebungstemperatur ausgeführt werden.

[0059] Die Verbindung der Formel XII wird mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie DBU, in Methylenchlorid bei einer Temperatur von etwa -5°C bis etwa Raumtemperatur für etwa 10 Minuten bis etwa 2 Stunden umgesetzt. Die erhaltene Verbindung der Formel XXI wird dann mit Natriumphenolat, worin die Phenyleinheit mit einer Gruppe der Formel $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ substituiert ist, worin R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen wie vorstehend beschriebenen Ring bilden können, unter Bildung des gewünschten Endprodukts der Formel I-d' umgesetzt. Beispiele für Lösungsmittel, worin diese Reaktion durchgeführt werden kann, sind DMF und N-Methylpyrrolidinon (NMP). Das bevorzugte Lösungsmittel ist NMP. Die Reaktionstemperatur kann im Bereich von etwa 20°C bis etwa 100°C liegen und liegt vorzugsweise zwischen etwa 70°C und etwa 100°C . Im Allgemeinen verläuft die Reaktion für einen Zeitraum von etwa 1 bis 24 Stunden. Wie in Schema 7 erläutert, kann die erhaltene Verbindung der Formel I-d' in das entsprechende Dihydrochloridsalz unter Verwendung von auf dem Fachgebiet gut bekannten Verfahren umgewandelt werden. Beispielsweise kann solche Verbindung mit 12N Chlorwasserstoffsäure in Aceton oder mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure in einem Gemisch von Diethylether und Essigsäureethylester oder Dichlormethan behandelt werden.

[0060] In allen vorstehenden Schemata und entsprechenden Erörterungen mit Ausnahme der Schemata 5

und 5a sind die als $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ und



wiedergegebenen Einheiten untereinander austauschbar. Die gleichen Reaktionen gelten auch für die Bildung der Verbindungen der Formel I, worin W Alkoxy anstatt $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ darstellt, wobei in dem Fall der Reaktant $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ durch $\text{M}^+\text{O}^--(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl ersetzt wird, worin M^+ ein geeignetes einwertiges Kation, wie ein Natrium- oder Lithiumkation, darstellt.

[0061] Sofern nicht anders ausgewiesen, ist der Druck von jeder der vorstehenden Reaktionen nicht kritisch. Im Allgemeinen werden die Reaktionen bei einem Druck von etwa 1 bis etwa 3 Atmosphären, vorzugsweise bei Umgebungsdruck (etwa 1 Atmosphäre) durchgeführt.

[0062] Die Verbindungen der Formel I, welche basischer Beschaffenheit sind, sind in der Lage, eine breite Vielzahl von verschiedenen Salzen mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren zu bilden. Obwohl solche Salze zur Verabreichung an Lebewesen pharmazeutisch verträglich sein müssen, ist es häufig in der Praxis erwünscht, anfänglich eine Verbindung der Formel I aus dem Reaktionsgemisch als ein pharmazeutisch nicht verträgliches Salz zu isolieren und dann einfach das Letztere zurück zu der freien Basenverbindung durch Behandlung mit einem alkalischen Reagenz umzuwandeln und anschließend die freie Base zu einem pharmazeutisch verträglichem Säureadditionssalz umzuwandeln. Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Basenverbindungen werden leicht durch Behandeln der Basenverbindung mit einer im Wesentlichen äquivalenten Menge der ausgewählten Mineral- oder organischen Säure in einem wässrigen Lösungsmittelmedium oder in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, hergestellt. Nach vorsichtiger Verdampfung des Lösungsmittels wird das gewünschte feste Salz erhalten.

[0063] Die Säuren, die zum Herstellen der pharmazeutisch verträglichem Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Basenverbindungen verwendet werden, sind jene, die nichttoxische Säureadditionssalze bilden, d. h. Salze, die pharmakologisch verträgliche Anionen enthalten, wie Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Hydrojodid-, Nitrat-, Sulfat- oder Bisulfat-, Phosphat- oder saure Phosphat-, Acetat-, Lactat-, Citratoder saure Citrat-, Tartarat- oder Bitartrat-, Succinat-, Maleat-, Fumarat-, Gluconat-, Saccharat-, Benzoat-, Methansulfonat- und Pamat-[d. h. 1,1'-Methylenbis-(2-hydroxy-3-naphthoat)]salze.

[0064] Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze (nachstehend insgesamt auch als „die Wirkstoffe“ bezeichnet) sind als Psychotherapeutika verwendbar und sind starke Agonisten und/oder Antagonisten von Serotonin-1A-(5-HT_{1A}) und/oder Serotonin-1D-(5-HT_{1D})-Rezeptoren. Die Wirkstoffe sind bei der Behandlung von Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (beispielsweise Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch-induzierter Parkinsonismus und tardive Dyskinesien), endokrinen Störungen (beispielsweise Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vaskulatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (Einbeziehen von Veränderungen in Motilität und Sekretion), negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs (beispielsweise kleines Zelllungenkarzinom), chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz (verbunden mit vaskulären Störungen) verwendbar.

[0065] Die Affinitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen für verschiedene Serotonin-1-Rezeptoren können unter Verwendung von Standard-Radioliganden-Bindungsassays, wie in der Literatur beschrieben, bestimmt werden. Die 5-HT_{1A}-Affinität kann unter Verwendung des Verfahrens von Hoyer et al. (Brain Res., 376, 85 (1986)) gemessen werden. Die 5-HT_{1D}-Affinität kann unter Verwendung des Verfahrens von Heuring und Peroutka (J. Neurosci., 7, 894 (1987)) gemessen werden.

[0066] Die in vitro-Wirkung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung an die 5-HT_{1D}-Bindungsstelle kann gemäß dem nachstehenden Verfahren bestimmt werden. Rinderschwanzgewebe wird homogenisiert und in 20 Volumen eines Puffers, enthaltend 50 mM TRIS.Hydrochlorid (Tris[hydroxymethyl]aminomethanhydrochlorid), bei einem pH-Wert von 7,7 suspendiert. Das Homogenisat wird dann bei 45 000 G 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das erhaltene Pellet in ungefähr 20 Volumen 50 mM TRIS.Hydrochloridpuffer bei pH 7,7 resuspendiert. Diese Suspension wird dann 15 Minuten bei 37°C vorinkubiert, wonach die Suspension erneut bei 45 000 G für 10 Minuten zentrifugiert wird und der Überstand verworfen wird. Das erhaltene Pellet (ungefähr 1 Gram) wird in 150 ml eines Puffers von 15 mM TRIS.Hydrochlorid, enthaltend 0,01% Ascorbinsäure, mit einem End-pH-Wert von 7,7 und, enthaltend auch 10 mM Pargyline und 4 mM Calciumchlorid (CaCl₂), resuspendiert. Die Suspension wird mindestens 30 Minuten vor der Verwendung auf Eis gehalten.

[0067] Der Inhibitor, die Kontrolle oder das Vehikel werden dann gemäß dem nachstehenden Verfahren inkubiert. Zu 50 ml einer 20%igen Dimethylsulfoxid (DMSO)/80%igen destillierten Wasserlösung werden 200 ml tritiiertes 5-Hydroxytryptamin (2 nM) in einem Puffer von 50 mM TRIS-Hydrochlorid, enthaltend 0,01 Prozent Ascorbinsäure, bei pH 7,7 und, enthaltend auch 10 mM Pargyline und 4 mM Calciumchlorid plus 100 nM 8-Hydroxy-DPAT (Dipropylaminotetralin) und 100 nM Mesulergine, gegeben. Zu diesem Gemisch werden 750 ml Rinderschwanzgewebe gegeben und die erhaltene Suspension wird Vortex-behandelt, um eine homogene Suspension zu sichern. Die Suspension wird dann in einem Schüttelwasserbad für 30 Minuten bei 25°C inkubiert. Nachdem die Inkubation vollständig ist, wird die Suspension unter Verwendung von Glasfaserfiltern (beispielsweise Whatman GF/B-Filtern™) filtriert. Das Pellet wird dann dreimal mit 4 ml eines Puffers von 50 mM TRIS-Hydrochlorid bei 7,7 pH gewaschen. Das Pellet wird dann in ein Scintillationsfläschchen mit 5 ml Scintillationsfluid (Aquasol 2™) gegeben und über Nacht absetzen lassen. Die Prozent Inhibierung werden für jede Dosis der Verbindung berechnet. Ein IC_{50} -Wert kann dann aus den Prozent Inhibierungswerten berechnet werden.

[0068] Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die 5-HT_{1A}-Bindungsfähigkeit kann gemäß dem nachstehenden Verfahren bestimmt werden. Rattenhirn-Cortexgewebe wird homogenisiert und in Proben von 1 Gramm-Mengen geteilt und mit 10 Volumen 0,32 M Saccharoselösung verdünnt. Die Suspension wird dann bei 900 G für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand abgetrennt und bei 70 000 G für 15 Minuten erneut zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in 10 Volumen 15 mM TRIS-Hydrochlorid bei pH 7,5 resuspendiert. Die Suspension wird 15 Minuten bei 37°C inkubieren lassen. Nachdem die Vorinkubation vollständig ist, wird die Suspension bei 70 000 G für 15 Minuten zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das erhaltene Gewebspellet wird in einem Puffer von 50 mM TRIS-Hydrochlorid bei pH 7,7, enthaltend 4 mM Calciumchlorid und 0,01 Prozent Ascorbinsäure, resuspendiert. Das Gewebe wird bei -70°C gelagert, bis es zum Versuch bereit ist. Das Gewebe kann sofort vor der Verwendung aufgetaut, mit 10 mM Pargyline verdünnt und auf Eis gehalten werden.

[0069] Das Gewebe wird dann gemäß dem nachstehenden Verfahren inkubiert. Fünfzig µl Kontrolle, Inhibitor oder Vehikel (1 Prozent DMSO Endkonzentration) wird bei verschiedenen Dosierungen hergestellt. Zu dieser Lösung werden 200 ml tritiiertes DPAT bei einer Konzentration von 1,5 nM in einem Puffer von 50 mM TRIS-Hydrochlorid bei pH 7,7, enthaltend 4 mM Calciumchlorid, 0,01 Prozent Ascorbinsäure und Pargyline, gegeben. Zu dieser Lösung werden dann 750 ml Gewebe gegeben und die erhaltene Suspension wird Vortex-behandelt, um Homogenität zu sichern. Die Suspension wird dann in einem Schüttel-Wasserbad für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Lösung wird dann filtriert, zweimal mit 4 ml 10 mM TRIS-Hydrochlorid bei pH 7,5, enthaltend 154 mM Natriumchlorid, gewaschen. Die Prozent Inhibierung wird für jede Dosis der Verbindung, Kontrolle oder Vehikel berechnet. IC_{50} -Werte werden aus den Prozent Inhibierungswerten berechnet.

[0070] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, die in den nachstehenden Beispielen beschrieben werden, wurden auf 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Affinität, unter Verwendung der vorstehend erwähnten Verfahren untersucht. Alle solchen erfindungsgemäßen Verbindungen, die getestet wurden, zeigten IC_{50} -Werte von weniger als 0,60 mM für 5-HT_{1D}-Affinität und IC_{50} -Werte von weniger als 1,0 mM für 5-HT_{1A}-Affinität.

[0071] Die Agonisten- und Antagonistenwirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung bei 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren können unter Verwendung einer einzigen Sättigungskonzentration gemäß dem nachstehenden Verfahren bestimmt werden. Männliche Hartley-Meerschweinchen werden dekapitiert und 5-HT_{1A}-Rezeptoren werden aus dem Hypocampus seziiert, während 5-HT_{1D}-Rezeptoren durch in Scheiben schneiden bei 350 mM an einem McIlwain-Gewebsschneider und Herausschneiden der Substantia Nigra aus den geeigneten Stücken erhalten werden. Die einzelnen Gewebe werden in 5 mM HEPES-Puffer, enthaltend 1 mM EGTA (pH 7,5), unter Verwendung eines in der Hand gehaltenen Glas-Teflon® Homogenisators homogenisiert und bei 35 000 × g 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Die Pellets werden in 100 mM HEPES-Puffer, enthaltend 1 mM EGTA (pH 7,5), zu einer Endproteinkonzentration von 20 mg (Hypocampus) oder 5 mg (Substantia Nigra) Protein pro Röhrchen, resuspendiert. Die nachstehenden Mittel werden zugegeben, sodass das Reaktionsgemisch in jedem Röhrchen 2,0 mM MgCl₂, 0,5 mM ATP, 1,0 mM cAMP, 0,5 mM IBMX, 10 mM Phosphocreatin, 0,31 mg/ml Creatinphosphokinase, 100 mM GTP und 0,5–1 Mikrocurie [³²P]-ATP (30 Ci/mMol : NEG-003 – New England Nuclear) enthielt. Inkubation wird durch Zugabe von Gewebe zu silicisiertem Mikrofugenröhrchen (3-fach) bei 30°C für 15 Minuten gestartet. Jedes Röhrchen empfing 20 ml Gewebe, 10 ml Arzneistoff oder Puffer (bei 10 × Endkonzentration), 10 ml 32 nM Agonist oder Puffer (bei 10 × Endkonzentration), 20 ml Forskolin (3 mM Endkonzentration) und 40 µl des vorangehenden Reaktionsgemisches. Inkubation wird durch die Zugabe von 100 ml 2% SDS, 1,3 mM cAMP, 45 mM ATP-Lösung, enthaltend 40 000 dmp [³H]-cAMP (30 Ci/mMol: NET-275 – New England Nuclear), um die Gewinnung von cAMP aus den Säulen zu verfolgen, beendet. Die Abtrennung von [³²P]-ATP und [³²P]-cAMP wird unter Verwendung des Verfahrens von Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548 ausgeführt. Die Radioaktivität wird durch Flüssig-Scintillationszählen quantifiziert. Die maximale Inhibierung wird durch 10 mM (R)-8-OH-DPAT für 5-HT_{1A}-Rezeptoren und 320 nM 5-HT für 5-HT_{1D}-Rezeptoren definiert. Prozent Inhibierungen durch Testverbindungen werden dann in Beziehung zu der Inhibitorwirkung von (R)-8-OH-DPAT für 5-HT_{1A}-Rezeptoren oder 5-HT für 5-HT_{1D}-Rezeptoren

- ren berechnet. Die Umkehrung von Agonist eingeschlossener Inhibierung von Forskolin-stimulierter Adenylat-cyclasewirkung wird in Beziehung zu der 32 nM Agonistenwirkung berechnet.
- [0072] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf die in vivo-Wirkung für Antagonismus auf 5-HT_{1D}-Agonisten induzierte Hypothermie bei Meerschweinchen gemäß dem nachstehenden Verfahren getestet werden.
- [0073] Männliche Hartley-Meerschweinchen von Charles River, mit dem Gewicht 250–275 g, beim Ankommen und 300–600 g beim Testen, dienen als Probanden in dem Versuch. Die Meerschweinchen wurden unter Standard-Laborbedingungen, in einem 7 Uhr vormittags bis 7 Uhr nachmittags Lichtzyklus für mindestens 7 Tage vor dem Versuch, gehalten. Nahrung und Wasser waren bis zum Zeitpunkt des Testens nach Belieben verfügbar.
- [0074] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Lösungen in einem Volumen von 1 ml/kg verabreicht werden. Das verwendete Vehikel wird in Abhängigkeit von der Verbindungslöslichkeit variiert. Die Testverbindungen werden typischerweise entweder 60 Minuten oral (p. o.) oder 0 Minuten subkutan (s. c.) vor einem 5-HT_{1D}-Agonisten, wie [3-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-(3-nitropyridin-3-yl)-amin, welches wie in der PCT-Veröffentlichung WO 93/111 06, veröffentlicht am 10. Juni 1993, beschrieben, hergestellt werden kann, was subkutan bei einer Dosis von 5,6 mg/kg verabreicht wird, verabreicht. Bevor eine erste Temperaturlesung genommen wird, wird jedes Meerschweinchen in einen durchsichtigen Schuhkarton aus Kunststoff, enthaltend Sägespäne und einen Metallgitterboden, gegeben und an die Umgebung 30 Minuten akklimatisieren lassen. Die Tiere wurden zu dem gleichen Schuhkarton nach jeder Temperaturablesung zurückgeführt. Vor jeder Temperaturmessung wird jedes Tier mit einer Hand für einen Zeitraum von 30 Sekunden ruhig gehalten. Ein Digitalthermometer mit einer kleinen Tiersonde wird für Temperaturmessungen verwendet. Die Sonde ist aus halb flexiblem Nylon mit einer Epoxyspitze hergestellt. Die Temperatursonde wird 6 cm in das Rektum eingeführt und 30 Sekunden gehalten oder bis eine stabile Aufzeichnung erhalten wird. Die Temperaturen werden dann aufgezeichnet.
- [0075] Bei p. o.-Screeningversuchen erfolgt eine „Vor-Arzneistoff“ Grundlinientemperaturablesung bei –90 Minuten, wobei die Testverbindung bei –60 Minuten gegeben wird und eine zusätzliche –30 Minuten-Ablesung vorgenommen wird. Der 5-HT_{1D}-Agonist wird dann bei 0 Minuten verabreicht und die Temperaturen werden 30, 60, 120 und 240 Minuten später genommen.
- [0076] Bei subkutanen Screeningversuchen erfolgt eine Vor-Arzneistoff-Grundlinientemperaturablesung bei –30 Minuten. Die Testverbindung und 5-HT_{1D}-Agonisten werden gleichzeitig gegeben und die Temperaturen werden 30, 60, 120 und 240 Minuten später genommen.
- [0077] Die Daten werden mit Zwei-Wege-Analyse von Varianten mit wiederholten Messungen in Newman-Keuls post hoc-Analyse analysiert.
- [0078] Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als Antimigränemittel durch Testen des Ausmaßes, in dem sie Sumatriptan beim Kontrahieren des aus dem Hund isolierten saphenösen Venenstreifens nachahmen, bewertet werden [P. P. A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)]. Diese Wirkung kann durch Methiothepin, ein bekannter Serotoninantagonist, blockiert werden. Sumatriptan ist bekanntlich als bei der Behandlung von Migräne verwendbar und erzeugt eine selektive Erhöhung des carotiden vaskulären Widerstands beim anästhesierten Hund. Die pharmakologische Grundlage der Sumatriptanwirksamkeit wurde in W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989) erörtert.
- [0079] Die Serotonin 5-HT_{1A}-Agonistenwirkung kann durch die in vitro-Rezeptor-Bindungsassays, wie beschrieben für den 5-HT_{1A}-Rezeptor, unter Verwendung von Rattencortex als der Rezeptorquelle und [³H]-8-OH-DPAT als den Radioliganden [D. Hoyer et al. Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] und wie beschrieben für den 5-HT_{1D}-Rezeptor, unter Verwendung von Rinderschwanz als der Rezeptorquelle und [³H]Serotonin als dem Radioliganden [R. E. Heuring und S. J. Peroutka, J Neuroscience, 7, 894 (1987)] bestimmt werden. Von den getesteten Wirkstoffen zeigten alle in jedem Assay einen IC₅₀ von 1 µM oder weniger.
- [0080] Die Verbindungen der Formel I können vorteilhafterweise in Verbindung mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, beispielsweise verschiedenen Antidepressiva, wie tricyclische Antidepressiva (beispielsweise Amitriptylin, Diothiepin, Doxepin, Trimipramin, Butripylin, Clomipramin, Desimpramin, Imipramin, Iprinidol, Lofepamin, Nortriptylin oder Protriptylin), Monoaminoxidaseinhibitoren (beispielsweise Isocarboxazid, Phenelzin oder Tranylcylopramin) oder 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitoren (beispielsweise Fluvoxamin, Sertralin, Fluoxetin oder Paroxetin) und/oder mit Antiparkinsonmitteln, wie dopaminergen Antiparkinsonmitteln (beispielsweise Levodopa, vorzugsweise in Kombination mit einem peripheren Decarboxylaseinhibitor, beispielsweise Benserazid oder Carbidopa, oder mit einem Dopaminagonisten, beispielsweise Bromocriptin, Lysurid oder Pergolid). Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes oder Solvats davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln abdeckt.
- [0081] Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon in Kombination mit einem 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor (beispielsweise Fluvoxamin, Sertralin, Fluoxetin oder Paroxetin), vorzugsweise Sertralin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Polymorph davon (in Kombination mit

einer Verbindung der Formel I mit einem 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor, wird hierin als „die Wirkstoffkombination“ bezeichnet) sind als Psychotherapeutika verwendbar und können bei der Behandlung oder Prävention von Störungen verwendet werden, deren Behandlung oder Prävention durch erhöhte serotonerge Neurotransmission erleichtert wird, (z. B. von Hypertension, Depression (beispielsweise Depression bei Krebspatienten, Depression bei Parkinson-Patienten, Depression nach Herzinfarkt, subsyndromale symptomatische Depression, Depression bei infertilen Frauen, pädiatrische Depression, Hauptdepression, Einzelepisodendepression, wiederkehrende Depression, nach Kindesmissbrauch induzierte Depression und Postpartumdepression), allgemeiner Angstzustandsstörung, Phobien (beispielsweise Agoraphobie, soziale Phobie und einfache Phobien), posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, sexueller Funktionsstörung, Essstörungen (Anorexia nervosa und Bulimia nervosa), Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten (beispielsweise Abhängigkeit von Alkohol, Kokain, Heroin, Phenobarbital, Nikotin und Benzodiazepinen), Clusterkopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-kompulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen (beispielsweise Demenz, Gedächtnisstörungen und altersbedingter Gedächtnisnachlass (ARCD)), Parkinson-Krankheiten (z. B. Demenz bei Parkinson-Krankheit, neuroleptisch induziertem Morbus-Parkinson und tardiven Dyskinesien), endokrinen Störungen (z. B. Hyperprolactinämie), Vasospasmus (insbesondere in der cerebralen Vasculatur), cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen (die Änderungen in der Motilität und Sekretion einbeziehen), chronischer paroxysmaler Hemikranie und Kopfschmerz (verbunden mit Gefäßkrankungen).

[0082] Serotonin (5-HT) Wiederaufnahmeinhibitoren, vorzugsweise Sertralin, zeigen positive Wirkung gegen Depression; Chemikalienabhängigkeiten; Angststörungen, einschließlich panische Störung, allgemeine Angststörung, Agoraphobie, einfache Phobien, soziale Phobien und post-traumatische Stressstörung; obsessiv-compulsive Störung, Persönlichkeitsvermeidungsstörung und vorzeitige Ejakulation bei Säugern, einschließlich Menschen, zum Teil aufgrund ihrer Fähigkeit, die synaptosomale Aufnahme von Serotonin zu blockieren.

[0083] Das US-Patent 4 536 518 beschreibt die Synthese, pharmazeutische Zusammensetzung und Verwendung von Sertralin gegen Depression und ist hierin durch Hinweis in seiner Gesamtheit einbezogen.

[0084] Die Wirkung der Wirkstoffkombination als Antidepressiva und verwandte pharmakologische Eigenschaften können durch nachstehende Verfahren (1)–(4) bestimmt werden, die in Koe, B. et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226 (3), 686–700 (1983) beschrieben werden. Insbesondere kann die Wirksamkeit durch Untersuchung (1) deren Fähigkeit den Erfolg von Mäusen, einem Schwimmgefäß zu entfliehen, (Porsolt Maus „Verhalten-Verzweiflungs“-Test) zu beeinflussen, (2) deren Fähigkeit 5-Hydroxytryptophan-induzierte Verhaltenssymptome bei Mäusen in vivo zu potenzieren, (3) deren Fähigkeit der Serotonin-Verarmungswirkung von p-Chloramphetaminhydrochlorid beim Rattenhirn in vivo zu antagonisieren und (4) deren Fähigkeit, die Aufnahme von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin durch synaptosomale Rattenhirnzellen in vitro zu blockieren, bestimmt werden. Die Fähigkeit der Wirkstoffkombination, reserpiner Hypothermie bei Mäusen in vivo entgegen zu wirken, kann gemäß den Verfahren, beschrieben in US-Patent Nummer 4 029 731, bestimmt werden.

[0085] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer herkömmlichen Weise unter Verwendung von einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern formuliert werden. Somit können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur oralen, bukkalen, intranasalen, parenteralen (beispielsweise intravenösen, intramuskulären oder subkutanen) oder rektalen Verabreichung oder in einer Form, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeignet ist, formuliert werden.

[0086] Zur oralen Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen die Form von beispielsweise Tabletten oder Kapseln, hergestellt durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch verträglichen Excipienten, wie Bindemitteln (beispielsweise vorgelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylzellulose), Füllstoffen (beispielsweise Lactose, mikrokristalline Zellulose oder Calciumphosphat), Gleitmitteln (beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum oder Siliziumdioxid), Sprengmitteln (beispielsweise Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycolat) oder Netzmitteln (beispielsweise Natriumlaurylsulfat) annehmen. Die Tabletten können durch auf dem Fachgebiet gut bekannte Verfahren beschichtet werden. Flüssige Zubereitungen zur oralen Verabreichung können die Form von beispielsweise Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen oder sie können als ein Trockenprodukt zum Aufbau mit Wasser oder anderem geeigneten Träger vor der Verwendung dargereicht werden. Solche flüssigen Zubereitungen können durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch verträglichen Zusätzen, wie suspendierenden Mitteln (beispielsweise Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierte essbare Fette), emulgierenden Mitteln (beispielsweise Lecithin oder Acacia), nicht wässrigen Vehikeln (beispielsweise Mandelöl, ölige Ester oder Ethylalkohol) und Konservierungsmitteln (beispielsweise, p-Hydroxybenzoesäuremethyl- oder -propylester oder Sorbinsäure) hergestellt werden.

[0087] Zur bukkalen Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Tabletten oder in herkömmlicher Weise formulierten Pastillen annehmen.

[0088] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung durch Injektion, einschließlich Anwenden herkömmlicher Katheterisierungstechniken oder Infusion, formuliert werden. Formulie-

rungen für Injektion können in Einheitsdosierungsform, beispielsweise in Ampullen oder in Mehrfachdosierungsbehältern, mit einem zugesetzten Konservierungsmittel hergestellt werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln, annehmen und können Formulierungsmittel, wie suspendierende, stabilisierende und/oder dispergierende Mittel, enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform zur Rekonstruktion mit einem geeigneten Vehikel, beispielsweise sterilem Pyrogen-freiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

[0089] Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auch in rektale Zusammensetzungen, wie Suppositorien oder Retentionsklistiere, beispielsweise enthaltend herkömmliche Suppositoriengrundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, formuliert werden.

[0090] Zur intranasalen Verabreichung oder Verabreichung durch Inhalation können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe geeigneterweise in Form einer Lösung oder Suspension aus einem Pumpsprühbehälter, der durch den Patienten gequetscht oder gepumpt wird oder als eine Aerosolspraydarreichung aus einem unter Druck gesetzten Behälter oder einem Nebulisator mit der Verwendung eines geeigneten Treibmittels, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder anderem geeigneten Gas, freigesetzt werden. Im Fall eines unter Druck gesetzten Aerosols kann die Dosierungseinheit durch Bereitstellen eines Ventils zum Freisetzen einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Der unter Druck gesetzte Behälter oder Nebulisator kann eine Lösung oder Suspension des Wirkstoffs enthalten. Kapseln oder Patronen (hergestellt beispielsweise aus Gelatine) zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, die eine Pulvermischung einer erfindungsgemäßen Verbindung und einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose oder Stärke, enthalten.

[0091] Eine vorgeschlagene Dosis für die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur oralen, parenteralen oder bukkalen Verabreichung an den durchschnittlichen erwachsenen Menschen zur Behandlung der vorstehend ausgewiesenen Zustände (beispielsweise Depression) ist 0,1 bis 200 mg Wirkstoff pro Einheitsdosis, die beispielsweise 1 bis 4 mal pro Tag verabreicht werden könnte.

[0092] Aerosolformulierungen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände (beispielsweise Migräne) bei einem durchschnittlichen erwachsenen Menschen sind vorzugsweise derart angeordnet, dass jede abgemessene Dosis oder Aerosol„Stoß“ 20 mg bis 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Die tägliche Gesamtdosis mit einem Aerosol wird innerhalb des Bereichs von 100 mg bis 10 mg liegen. Die Verabreichung kann einige Male am Tag, beispielsweise 2, 3, 4 oder 8 mal, unter Geben von beispielsweise 1, 2 oder 3 Dosen jedesmal erfolgen.

[0093] In Verbindung mit der Verwendung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs mit einem 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor, vorzugsweise Sertralin, zur Behandlung von Patienten, die einen der vorstehenden Zustände besitzen, wird angemerkt, dass diese Verbindungen entweder einzeln oder in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Trägern durch einen der vorstehend ausgewiesenen Wege verabreicht werden können und dass solche Verabreichung in sowohl Einzel- als auch Mehrfachdosen ausgeführt werden kann. Insbesondere kann die Wirkstoffkombination in einer breiten Vielzahl von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, das heißt sie können mit verschiedenen pharmazeutisch verträglichen inerten Trägern unter Bildung von Tabletten, Kapseln, Pastillen (lozenges), Pastillen (troches), Hartzuckern, Pulvern, Sprays, wässriger Suspension, injizierbaren Lösungen, Elixieren, Sirupen und dergleichen kombiniert werden. Solche Träger schließen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel und so weiter ein. Darüber hinaus können solche oralen pharmazeutischen Formulierungen geeigneterweise gesüßt und/oder mit Geschmack versehen werden, mit Hilfe von verschiedenen Mitteln der Art, die üblicherweise für solche Zwecke verwendet werden. Im Allgemeinen liegen die Verbindungen der Formel I in solchen Dosierungsformen bei Konzentrationsspiegeln im Bereich von etwa 0,5% bis etwa 90 Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung vor, das heißt in Mengen, die ausreichend sind, um die gewünschte Dosierungseinheit bereitzustellen und ein 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor, vorzugsweise Sertralin, liegt in solchen Dosierungsformen bei Konzentrationsspiegeln im Bereich von 0,5% bis etwa 90 Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung vor, das heißt in Mengen, die ausreichend sind, um die gewünschte Dosierungseinheit bereitzustellen.

[0094] Die vorgeschlagene tägliche Dosis des erfindungsgemäßen Wirkstoffs in der Kombinationsformulierung (eine Formulierung, die den erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor enthält) zur oralen, parenteralen, rektalen oder bukkalen Verabreichung an den durchschnittlichen erwachsenen Menschen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände ist etwa 0,01 mg bis etwa 2000 mg, vorzugsweise etwa 0,1 mg bis etwa 200 mg des Wirkstoffs der Formel I pro Einheitsdosis, die verabreicht werden könnte, beispielsweise 1 bis 4 mal pro Tag.

[0095] Eine vorgeschlagene tägliche Dosis eines 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors, vorzugsweise Sertralin, in der Kombinationsformulierung zur oralen, parenteralen oder bukkalen Verabreichung an den durchschnittlichen erwachsenen Menschen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände ist etwa 0,1 mg bis etwa 2000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 200 mg, des 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors pro Einheitsdosis, die beispielsweise 1 bis 4 mal pro Tag verabreicht werden könnte.

[0096] Ein bevorzugtes Dosisverhältnis von Sertralin zu einem erfindungsgemäßen Wirkstoff in der Kombinationsformulierung zur oralen, parenteralen oder bukkalen Verabreichung an den durchschnittlichen erwachsenen Menschen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände ist etwa 0,00005 bis etwa 20 000, vorzugsweise etwa 0,25 bis etwa 2 000.

[0097] Die Aerosolkombinationsformulierungen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände bei dem durchschnittlichen erwachsenen Menschen ist vorzugsweise so angeordnet, dass jede abgemessene Dosis oder Aerosol-„Stoß“ etwa 0,01 mg bis etwa 100 mg des erfindungsgemäßen Wirkstoffs, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 10 mg, von solcher Verbindung enthält. Die Verabreichung kann einige Male täglich, beispielsweise 2, 3, 4 oder 8 mal, beispielsweise für jeweils 1, 2 oder 3 Dosen, gegeben werden.

[0098] Aerosolformulierungen zur Behandlung der vorstehend angeführten Zustände bei dem durchschnittlichen erwachsenen Menschen sind vorzugsweise derart angeordnet, dass jede gemessene Dosis oder Aerosol-„Stoß“ etwa 0,01 mg bis etwa 2000 mg eines 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors, vorzugsweise Sertralin, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 200 mg Sertralin, enthält. Die Verabreichung kann einige Male täglich, beispielsweise 2, 3, 4 oder 8 mal, beispielsweise für jeweils 1, 2 oder 3 Dosen, gegeben werden.

[0099] Wie vorstehend ausgewiesen, werden ein 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor, vorzugsweise Sertralin, in Kombination mit Verbindungen der Formel I leicht zur therapeutischen Verwendung als antidepressive Mittel angepasst. Im Allgemeinen werden diese antidepressiven Zusammensetzungen, die einen 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor, vorzugsweise Sertralin, und eine Verbindung der Formel I enthalten, normalerweise in Dosierungen im Bereich von 0,01 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag eines 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitors, vorzugsweise Sertralin, vorzugsweise etwa 0,1 mg bis etwa 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag Sertralin; mit etwa 0,001 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag einer Verbindung der Formel I, vorzugsweise etwa 0,01 mg bis etwa 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag einer Verbindung der Formel I, verabreicht, obwohl Variationen notwendigerweise in Abhängigkeit von den Zuständen des zu behandelnden Patienten und dem einzelnen ausgewählten Verabreichungsweg auftreten werden.

[0100] Die nachstehenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. NMR-Daten werden in parts per million (δ) angeführt und sind auf das Deuterium-Locksignal aus dem Probenlösungsmittel (Deuteriochloroform, sofern nicht anders ausgewiesen) bezogen. Spezifische Drehungen wurden bei Raumtemperatur unter Verwendung der Natrium-D-Linie (589 nm) gemessen. Kommerzielle Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung angewendet. THF heißt Tetrahydrofuran. DMF heißt N,N-Dimethylformamid. Chromatographie heißt Säulenchromatographie, ausgeführt unter Verwendung von 47–61 μ m Kieselgel und Ausführung unter Stickstoffdruck (Flashchromatographie)-Bedingungen. Raum- oder Umgebungstemperatur bezieht sich auf 20 bis 25°C. Alle nichtwässrigen Reaktionen wurden zweckmäßigerweise unter einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt und um die Ausbeuten zu maximieren. Einengen bei vermindertem Druck bedeutet, dass ein Rotationsverdampfer angewendet wurde.

BEISPIEL 1

(7S,9AS)-CIS-1-[3-(2-BENZO[D]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDRO-PYRIDO[1,2-A]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]AZETIDIN-3-OL(DI-ASTEREOMEREN)

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-7-(3-Methoxycarbonylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0101] Unter Anwenden von (7R,9aS)-cis-7-(Hydroxymethyl)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (Europäische Patentanmeldung EP 646116, veröffentlicht 04.05.95, 8,14, 30 mMol) anstelle des entsprechenden (7R,9aS)-trans-Isomers als einen Reaktanten in dem Verfahren von Beispiel 5, Schritt 1 (mit geeignetem Einstellen der anderen Reaktanten/Lösungsmittel) wurde die Titelverbindung als ein farbloses Öl (8,80 g, 73% Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Essigsäureethylester/Hexan = 2 : 8 auf das Volumen) hergestellt.

MS m/z 405 (M + 1).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-7-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0102] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens beschrieben in Beispiel 5, Schritt 2 und Austauschen des Produkts des vorangehenden Schritts für das entsprechende (7R,9aS)-trans-Isomer als ein Reaktant (8,80 g, 21,8 mMol) und geeignetem Einstellen der anderen Reaktanten/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung

(7,39 g, 90% Ausbeute) als ein farbloses Öl hergestellt.
MS m/z 377 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-7-[3-(3-Hydroxyazetidin-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester(Diastereomere)

[0103] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5, Schritt 3 und Austauschen als Reaktanten der Titelverbindung des vorangehenden Schritts (307 mg, 0,82 mMol) für das entsprechende (7R,9aS)-trans-Isomer und (R,S)-3-Hydroxyazetidin (175 mg, 2,4 mMol) mit geeignetem Einstellen der anderen Reagenzien/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (224 mg, 63 Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen) hergestellt.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159,6, 154,8, 139,0, 129,3, 120,7, 114,6, 113,7, 79,6, 68,7, 64,1, 63,5, 62,8, 61,0, 56,5, 54,8, 33,7, 28,4, 25,0, 24,7 ppm.

MS m/z 432 (M + 1).

Schritt 4

(7S,9aS)-cis-1-[3-(Octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzyl]azetidin-3-ol(Diastereomere)

[0104] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens beschrieben in Beispiel 5, Schritt 4 und Austauschen als Reaktanten der Titelverbindung des vorangehenden Schritts (224 mg, 0,52 mMol) für das entsprechende (7R,9aS)-trans-Isomer mit geeignetem Einstellen der anderen Reaktanten/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung (Dihydrochloridsalz) als ein farbloses viskoses Öl (100 mg, 48% Ausbeute) hergestellt.

Schritt 5

(7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzyl]azetidin-3-ol(Diastereomere)

[0105] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5, Schritt 5 und Austauschen der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (100 mg, 0,25 mMol) für das entsprechende (7R,9aS)-trans-Isomer als ein Reaktant mit geeignetem Einstellen der anderen Reaktanten/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung in freier Basenform (39 mg, 35 Ausbeute) als farbloses Öl (Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen) hergestellt.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,2, 159,4, 139,4, 129,5, 129,4, 122,2, 120,7, 116,3, 114,6, 113,6, 110,5, 68,7, 64,1, 63,6, 62,7, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,7, 25,1, 24,8 ppm.

MS m/z 449 (M + 1).

[0106] Das Dihydrochlorid wurde aus der freien Base in amorpher Form unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5, Schritt 5, hergestellt.

BEISPIEL 2

(7R,9aS)-CIS-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]CYCLOPROPYLAMIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-7-(3-Cyclopropylaminomethylphenoxy)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0107] Unter Anwenden der Titelverbindung von Beispiel 1/Schritt 2 (750 mg, 2,0 mMol) und Cyclopropylamin (414 µl, 6,0 mMol) als Reaktanten und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1/Schritt 3 mit geeignetem Einstellen der anderen Reagenzien/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung als ein farbloses Öl (431 mg, 52% Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen) hergestellt.

MS m/z 416 (M + 1).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-Cyclopropyl-[3-(octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzyl]amindihydrochlorid

[0108] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (431 mg, 1,0 mMol) und dem geeigneten eingestellten Reaktanten/Lösungsmitteln und allgemeinen Verfahren von Beispiel 1/Schritt 4 wurde die Titelverbindung hergestellt und isoliert (Dihydrochloridsalz) als ein farbloser amorpher Feststoff (357 mg, 88% Ausbeute).

MS m/z 316 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzyl]cyclopropylamin

[0109] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (200 mg, 0,52 mMol), 3-Chlorbenzo[d]isoxazol (98 mg, 0,64 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (256 µl, 1,69 mMol) als Reaktanten, Pyridin (250 µl) als Lösungsmittel und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 (mit geeignetem Einstellen von Reaktanten/Lösungsmitteln) wurde die Titelverbindung in freier Basenform (60 mg, 27% Ausbeute) als ein farbloses Öl (Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen) hergestellt. Das Titelverbindungsprodukt war identisch in allen Bezügen mit dem Titelverbindungsprodukt von Beispiel 19.

BEISPIEL 3

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(2-METHOXY-METHYLPYRROLIDIN-1-YLMETHYL)PHENOXYMETHYL]OC-TAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-7-[3-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0110] Unter Anwenden der Titelverbindung von Beispiel 1/Schritt 2 (750 mg, 2 mMol) und 2S-Methoxymethylpyrrolidin (Aldrich Chemical Co.; 740 µl, 6 mMol) als Reaktanten und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1/Schritt 3 mit geeignetem Einstellen der anderen Reagenzien/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung als ein farbloses Öl (449 mg, 47 Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen) hergestellt.

MS m/z 474 (M + 1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 154,5, 141,2, 128,9, 121,1, 115,2, 112,7, 79,4, 76,4, 68,5, 62,9, 60,9, 59,6, 59,0, 56,4, 54,7, 54,6, 33,6, 28,4, 28,3, 24,9, 24,6, 22,7.

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-7-[3-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazindihydrochlorid

[0111] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (449 mg, 0,95 mMol) und den geeigneten eingestellten Reaktanten/Lösungsmitteln und allgemeinem Verfahren von Beispiel 1/Schritt 4 wurde die Titelverbindung hergestellt und isoliert (Dihydrochloridsalz) als ein farbloser amorpher Feststoff (428 mg, quantitative Ausbeute).

MS m/z 373 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylmethyl)phenoxy]methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0112] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (250 mg, 0,56 mMol), 3-Chlorbenzo[d]isoxazol (106 mg, 0,69 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (273 µl, 1,8 mMol) als Reaktanten, Pyridin (260 µl) als Lösungsmittel und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 (unter geeignetem Ein-

stellen von Reaktanten/Lösungsmitteln) wurde die Titelverbindung in freier Basenform (107 mg, 37% Ausbeute) als farbloses Öl (Flashchromatographie, Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 5 : 95 auf das Volumen) hergestellt. Das Titelverbindungsprodukt war in allen Bezügen mit dem Titelverbindungsprodukt von Beispiel 18 identisch.

BEISPIEL 4

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(4-ETHYLPYPERAZIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-7-[3-(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tertbutylester

[0113] Unter Anwenden der Titelverbindung von Beispiel 1/Schritt 2 (750 mg, 2 mMol) und N-Ethylpiperazin (762 µl, 6,0 mMol) als Reaktanten und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1/Schritt 3 mit geeignetem Einstellen der anderen Reagenzien/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung als ein farbloses Öl (430 mg, 46 Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen) hergestellt.

MS m/z 473 (M + 1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163,0, 136,3, 133,9, 126,1, 120,3, 119,4, 82,0, 70,9, 69,4, 63,6, 58,0, 55,5, 54,1, 48,3, 44,1, 37,3, 36,0, 33,7, 26,0, 25,6, 18,0, 6,8.

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-7-[3-(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazindihydrochlorid

[0114] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (410 mg, 0,87 mMol) und den geeigneten eingestellten Reaktanten/Lösungsmitteln und allgemeinem Verfahren von Beispiel 1/Schritt 4 wurde die Titelverbindung hergestellt und isoliert (Dihydrochloridsalz) als ein farbloser amorpher Feststoff (quantitative Ausbeute).

MS m/z 373 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0115] Unter Anwenden der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (250 mg, 0,56 mMol), 3-Chlorbenzo[d]isoxazol (106 mg, 0,69 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (275 µl, 1,8 mMol) als Reaktanten, Pyridin (260 µl) als Lösungsmittel und dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 (mit geeignetem Einstellen von Reaktanten/Lösungsmitteln) wurde die Titelverbindung in freier Basenform (184 mg, 67% Ausbeute) als farbloses Öl (Flashchromatographie, Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 5 : 95 auf das Volumen) hergestellt. Das Titelverbindungsprodukt war in allen Bezügen mit dem Titelverbindungsprodukt von Beispiel 21 identisch.

BEISPIEL 5

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-7-(3-Methoxycarbonylphenoxyethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0116] Zu einer Lösung von (7R,9aS)-trans-7-(Hydroxymethyl)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (Europäische Patentanmeldung EP 646116, veröffentlicht 04.05.95, 8,5 g, 31 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (120 ml) wurden Methyl-3-hydroxybenzoesäure (7,18 g, 47 mMol), Tri-

phenylphosphin (9,9 g, 38 mMol) und Diethylazodicarboxylat (5,94 ml, 38 mMol) nacheinander zugegeben. Das gerührte Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf 55°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit einem 10 verdünnten wässrigen Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Gemisch (jeweils 400 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit drei 100-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden wiederum mit 200 ml 1N wässriger Natriumhydroxidlösung und 200 ml 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung extrahiert und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Lösungsmittelentfernung im Vakuum lieferte ein Öl (30 g). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Essigsäureethylester/Hexan = 6 : 4 auf das Volumen) gereinigt, was die Titelverbindung (9,36 g, 75% Ausbeute) als einen amorphen Feststoff lieferte. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 158,9, 154,6, 131,4, 129,4, 122,0, 119,9, 114,6, 79,7, 71,1, 62,2, 60,8, 58,7, 54,8, 52,1, 36,3, 28,7, 28,4, 26,9, 14,4 ppm.
MS m/z 405 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-7-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyl)octahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0117] Zu einer eisbadgekühlten Lösung von Schritt 1 der Titelverbindung (9,36 g, 23 mMol) in wasserfreiem Ether (75 ml) wurde tropfenweise eine 1,0M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (27,6 ml, 27,6 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde dann 40 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt vor dem Stoppen durch vorsichtige tropfenweise Zugabe von insgesamt 3 ml 2N wässriger Natriumhydroxidlösung. Tetrahydrofuran (100 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten gerührt vor dem Trocknen durch Zugabe von wasserfreiem Natriumsulfat. Filtration durch eine Lage Celite und Lösungsmittelentfernung im Vakuum lieferte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (quantitative Ausbeute). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 142,9, 129,5, 119,1, 113,5, 112,9, 79,7, 70,8, 67,9, 64,9, 62,1, 60,8, 58,6, 54,7, 36,2, 28,6, 28,4, 26,9, 25,6, 14,4 ppm;
MS m/z 377 (M + 1).

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-7-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0118] Zu einer eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (5,6 g, 14,9 mMol) und Triethylamin (2,60 ml, 18,6 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (95 ml) wurde als eine einzige Portion Methansulfonylchlorid (1,27 ml, 16,3 mMol) gegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei ca. 5°C bestätigte Dünnschichtchromatographieuntersuchung (Kieselgelplatten, Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen, wässrige Kaliumpermanganatprühung mit Wärme) vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials zu dem entsprechenden Mesylat [(7R,9aS)-trans-7-(3-Methansulfonyloxymethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tertbutylester]. 10%iges wässriges Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 100 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde vor der Phasentrennung heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 50-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum zum Isolieren des Mesylats als ein Öl entfernt. Die gesamte Probe wurde in Acetonitril (95 ml) gelöst. Pyrrolidin (3,88 ml, 44,7 mMol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dann 18 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand wurde in 10%iges wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Gemisch (jeweils 200 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit drei 50-ml-Portionen frischem Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum auf konzentriert unter Gewinnung eines bernsteinfarbenen Öls (6,75 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel 47–61 Mikrometer Mesh, anfängliche Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen, Erhöhen des Methanolgehalts auf zum Schluss 2 : 8 Volumenverhältnis) lieferte die Titelverbindung (3,60 g, 56% Ausbeute) als ein farbloses Öl. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 154,6, 129,2, 121,4, 115,0, 113,4, 79,7, 70,9, 60,8, 60,5, 58,8, 54,8, 54,1, 50,7, 36,4, 28,8, 28,4, 26,9, 23,4 ppm.

Schritt 4

(7R,9aS)-trans-3-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydrochinazolizindihydrochlorid

[0119] Die Titelverbindung von Schritt 3 (3,60 g) wurde in Chloroform (50 ml) gelöst. Diethylether (60 ml), gesättigt mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas, wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Verdampfung des Lösungsmittels und von überschüssigem Chlorwasserstoff lieferte die Titelverbindung als ein Dihydrochloridsalz (quantitative Ausbeute).

Schritt 5

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0120] Die Titelverbindung von Schritt 4 (Dihydrochloridsalz; 125 mg, 0,31 mMol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (153 µl, 1,0 mMol) und 3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol (66 mg, 0,39 mMol) wurden in Pyridin (150 µl) gelöst. Die Reaktion wurde 18 Stunden auf 90°C erhitzt. 10%iges wässriges Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 15 ml) wurden zu dem gut gerührtem Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mit dreimal 15-ml-Portionen frischem Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Reinigung des öligen halbfesten Rückstands (150 mg) durch Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 7,5 : 92,5 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (freie Base) als einen farblosen amorphen Feststoff (57 mg, 36 Ausbeute). Auflösung der gesamten Probe in Essigsäureethylester/Methylenchlorid (jeweils 1,0 ml), Zugabe von gesättigter Diethyletherlösung von wasserfreiem Chlorwasserstoff (3 ml) und schließlich Lösungsmittelenfernung im Vakuum lieferte das Titelverbindungsdihydrochlorid als einen amorphen Feststoff.

Daten der freien Base: ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161,62, 160,91, 159,45, 158,45, 141,54, 129,55, 121,70, 118,44, 116,88, 115,28, 113,35, 111,73, 107,76, 71,26, 61,21, 60,55, 59,20, 54,68, 54,60, 54,12, 48,71, 36,88, 29,43, 27,37, 23,90 ppm;

MS m/z 465 (M + 1).

BEISPIEL 6

(7R,9aS)-TRANS-1-{3-[2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YL METHOXY]BENZYL}AZETIDIN-3-OL(DIASTEREOMERENGEMISCH)

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-7-[3-(3-Hydroxyazetidin-1-ylmethyl)phenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäuretert-butylester)

[0121] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5/Schritt 3 und ausgehend von 2,25 g (6 mMol) der vorstehend beschriebenen Titelverbindung von Beispiel 5/Schritt 2 und Austauschen als einen Reaktanten (R,S)-3-Hydroxyazetidin für Pyrrolidin wurde die Titelverbindung (freie Base) als ein farbloses Öl (1,48 g, 57 Ausbeute, Flashchromatographiereinigung, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, anfängliche Elution mit Methanol/Methylenchlorid 8 : 92 auf das Volumen, Erhöhen des Methanolgehalts auf zum Schluss 2 : 8 Volumenverhältnis) isoliert.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159,0, 154,6, 138,7, 129,4, 120,9, 114,5, 113,5, 88,5, 79,7, 70,9, 64,1, 63,4, 62,5, 60,8, 58,8, 54,8, 36,3, 28,8, 28,4, 26,9 ppm.

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-1-[3-(Octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzyl]azetidin-3-oldihydrochlorid

[0122] Zu einer Chloroformlösung (20 ml) der gesamten Probe, 1,48 g der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt, wurde Diethylether, gesättigt mit wasserfreiem Chlorwasserstoff (25 ml), gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Lösungsmittelenfernung im Vakuum lieferte die Titelverbindung (qualitative Ausbeute) als einen amorphen Feststoff.

MS m/z 332 (M + 1).

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-1-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl}azetidin-3-ol(Diastereomerenmischung)

[0123] Die Titelverbindung (Dihydrochloridsalz), hergestellt im vorangehenden Schritt (205 mg, 0,51 mMol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (251 µl, 1,66 mMol) und 3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol (110 mg, 0,64 mMol) wurden in wasserfreiem Pyridin (250 µl) vereinigt. Die erhaltene Lösung wurde 18 Stunden auf 90°C erhitzt. 10%iges wässriges Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (20 ml) von jedem wurde zugegeben und das Gemisch wurde heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 20-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines bernsteinfarbenen Öls (240 mg). Flashchromatographie unter Anwenden der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (freie Base) (40 mg, 17% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 467 (M + 1).

BEISPIEL 7

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-MORPHOLIN-4-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-7-(3-Morpholin-4-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester

[0124] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5/Schritt 3 und des Produkts von Beispiel 1/Schritt 2 (600 mg, 1,59 mMol) und Ersetzen von Morpholin (419 µl, 4,77 mMol) für Pyrrolidin als Reaktant wurde die Titelverbindung als ein farbloses Öl (354 mg, 50% Ausbeute, Flashchromatographie, Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen) hergestellt.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 154,5, 139,4, 129,1, 121,4, 115,1, 113,0, 79,6, 70,7, 66,9, 63,3, 60,7, 58,7, 54,7, 53,6, 36,3, 28,7, 28,4, 26,9 ppm.

MS m/z 446 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-7-(3-Morpholin-4-ylmethylphenoxymethyl)-octahydropyrido[1,2-a]pyrazindihydrochlorid

[0125] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5/Schritt 4 und Austauschen als ein Reaktant des Produkts von dem vorangehenden Schritt (350 mg) wurde die Titelverbindung (Dihydrochloridsalz) als ein amorpher Schaum (quantitative Ausbeute) hergestellt.

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-morpholin-4-ylmethylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0126] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5/Schritt 5 und Austauschen des Produkts von dem vorangehenden Schritt (Dihydrochlorid) als ein Reaktant (250 mg, 0,60 mMol) mit geeignetem Einstellen der anderen Reaktanten/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung hergestellt (107 mg, 37% Ausbeute) als ein farbloser amorpher Feststoff. (Flashchromatographie: Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 160,3, 160,0, 140,3, 130,0, 122,3, 118,9, 118,6, 115,9, 113,8, 112,0, 111,9, 108,1, 107,8, 71,2, 68,7, 67,4, 63,8, 60,4, 59,0, 54,4, 53,9, 48,5, 36,6, 29,1, 27,0 ppm;

MS m/z 481 (M + 1).

BEISPIEL 8

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(3-PYRRO-LIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol

[0127] (Octahydrochinazolin-3-yl)methanol (5,42 g, 26,2 mMol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (12,9 ml, 85 mMol) und 3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol (5,54 g, 32,3 mMol) wurden in Pyridin (16 ml) gelöst und dann unter Rühren für 18 Stunden erhitzt (110°C). 10%iges wässriges Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 250 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 100-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem amorphen Feststoff (4,88 g) aufkonzentriert. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (3,46 g, 43% Ausbeute) als einen amorphen Feststoff.

MS m/z 306 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzoesäuremethylester

[0128] Zu einer Lösung der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (3,46 g, 11 mMol) wurden in Tetrahydrofuran (50 ml) Methyl-3-hydroxybenzoat (2,58 g, 17 mMol), Diethylazodicarboxylat (2,08 ml, 13,2 mMol) und Triphenylphosphin (3,46 g, 13,2 mMol) vereinigt. Die Lösung wurde erhitzt (50°C) und 18 Stunden gerührt. 10%iges wässriges Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 100 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 50-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden wiederum mit 1N wässrigem Natriumhydroxid und 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat nacheinander extrahiert. Die getrennte organische Phase wurde getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt unter Gewinnung eines klebrigen Feststoffs (12,75 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (2,90 g, 60 Ausbeute) als farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 440 (M + 1).

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]phenyl}methanol

[0129] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Teillösung der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (2,90 g, 6,6 mMol) in Diethylether (25 ml)/Tetrahydrofuran (30 ml) wurde tropfenweise 1,0M Diethyletherlösung von Lithiumaluminiumhydrid (8,25 ml, 8,25 mMol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei Umgebungstemperatur 1 Stunde heftig gerührt vor dem Stoppen durch vorsichtige tropfenweise Zugabe (bei 5–10°C) von insgesamt 1 ml 1N wässrigem Natriumhydroxid. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für 30 Minuten wurde das Gemisch mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann durch Celite filtriert. Lösungsmittelenfernung im Vakuum lieferte ein Öl (3,6 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (in freier Basenform) als einen farblosen amorphen Feststoff (1,83 g, 67 Ausbeute).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160,5, 159,2, 142,6, 129,6, 119,2, 118,2, 117,9, 113,7, 112,9, 111,4, 111,3, 107,4, 70,9, 65,2, 60,1, 58,6, 54,1, 53,6, 48,2, 36,3, 28,9, 26,9 ppm.

MS m/z 412 (M + 1).

Schritt 4

(7R,9aS)-trans-{3-(2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)phenyl}methanolmethansulfonat

[0130] Zu einem gut gerührten Gemisch der Titelverbindung (440 mg, 1,07 mMol) des vorangehenden Schritts (teilweise gelöst) und Triethylamin (186 µl, 1,34 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur Methansulfonylchlorid (91 µl, 1,18 mMol) gegeben. Nach Rühren für 20 Minuten wurden weitere Portionen Triethylamin (18,6 µl, 0,13 mMol) und Methansulfonylchlorid (9,1 µl, 0,12 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde dann für weitere 20 Minuten vor dem Stoppen mit 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat (mit 20 ml Methylenchlorid zugegeben) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit drei 10-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung als ein viskoses Öl (528 mg, quantitative Ausbeute). Das Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. MS m/z 490 (M + 1).

Schritt 5

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin (freie Base)

[0131] Ein Reaktionsgemisch, bestehend aus der Mesylattitelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (79 mg, 0,16 mMol) und Pyrrolidin (42 µl, 0,48 mMol) in Acetonitril (2 ml), wurde 18 Stunden bei 55°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 10%iges wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und dann im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung eines farblosen amorphen Feststoffs (100 mg). Aufeinanderfolgendes Suspendieren des pulverisierten Feststoffs mit zwei 15-ml-Portionen Hexanen (vorsichtiges Pipettenabsaugen von jedem Hexanextrakt nach Suspendieren) lieferte die Titelverbindung als einen farblosen amorphen Feststoff (60 mg, 81% Ausbeute). Dieses Produkt war in allen Bezügen mit dem amorphen freien Basentitelverbindungsprodukt von Beispiel 5/Schritt 5 identisch.

BEISPIEL 9

(7R,9aS)-TRANS-2-(4-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0132] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 5/Schritt 5 und des Produkts von Beispiel 5/Schritt 4 (337 mg, 0,84 mMol) und 3-Chlor-4-fluorbenzo[d]isoxazol (180 mg, 1,05 mMol) als Reaktant und unter geeignetem Einstellen der anderen Reagenzien/Lösungsmittel wurde die Titelverbindung (90 mg, 23 Ausbeute) als ein viskoses Öl erhalten. Flashchromatographie: Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution anfänglich mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen, Erhöhen des Methanolgehalts auf zum Schluss 1 : 9 Volumenverhältnis (90 mg, 23% Ausbeute). MS m/z 465 (M + 1).

BEISPIEL 10

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLME-THYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzoesäuremethylester

[0133] Zu einer gut gerührten Lösung, bestehend aus (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (3,40 g, 11,83 mMol), Methyl-3-hydroxybenzoat (2,70 g, 17,75 mMol) und Triphenylphosphin (3,70 g, 14,20 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (68 ml), wurde Diethylazodicarboxylat (2,24 ml, 14,20 mMol) gegeben.

[0134] Die erhaltene Lösung wurde 2 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand wurde in ein 1N-wässriges Natriumhydroxid-(40 ml)/Methylenchlorid-(50

ml)-Zweiphasen-Gemisch extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit gleichen Volumenportionen frischem Methylenchlorid zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Magnesiumsulfat) und zu einem bernsteinfarbenen Öl aufkonzentriert. Eine anfängliche Flashchromatographie (Kieselgel, 70–230 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 99 auf das Volumen) lieferte teilweise gereinigtes Produkt (3,3 g Verunreinigungen: Hydrazindiethylcarboxylat und Triphenylphosphinoxid). Eine zweite Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 230–400 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 99) lieferte die gereinigte Titelverbindung (1,37 g, 27% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 422 (M + 1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167,1, 164,0, 161,1, 159,3, 131,4, 129,5, 129,3, 122,2 (2), 121,8, 120,1, 116,2, 114,8, 110,5, 69,0, 60,4, 56,4, 54,2, 53,7, 52,2, 48,3, 33,7, 25,1, 24,7 ppm.

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)phenyl]methanol

[0135] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung von Schritt 1 (1,33 g, 3,16 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (Stickstoffatmosphäre) wurde tropfenweise innerhalb 10 Minuten eine 1,0M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (3,80 ml, 3,80 mMol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 5°C gerührt und dann 1 Stunde bei Umgebungstemperatur. Anschließend wurde die Reaktion unter Eisbadkühlen durch langsame tropfenweise Zugabe von wässriger 1N Natriumhydroxidlösung (exotherm) gestoppt. Nach 15 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur wurde festes wasserfreies Natriumsulfat zugegeben. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines farblosen Öls. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 230–400 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 2 : 98 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (891 mg, 72 Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 394 (M + 1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,6, 142,5, 129,6, 129,5, 122,2 (2), 118,9, 116,2, 114,0, 112,9, 110,5, 68,8, 65,3, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,7, 25,1, 24,8 ppm.

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0136] Unter Anwenden der Titelverbindung von Schritt 2 (300 mg, 0,76 mMol), Triethylamin (0,118 ml, 0,91 mMol), Methansulfonylchlorid (0,063 ml, 0,81 mMol) als Reaktanten und Methylenchlorid (6,0 ml) als Lösungsmittel wurde das entsprechende Mesylat von dem Produkt von Schritt 2 in situ unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 8, Schritt 4 hergestellt.

[0137] Eine Ein-Drittel (auf das Volumen) -Portion der in situ hergestellten Mesylatlösung (ungefähr 0,25 mMol Mesylat) und Pyrrolidin (0,064 ml, 0,76 mMol) wurden in Acetonitril (2 ml) vereinigt. Die Reaktion wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein Methylenchlorid/gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 60 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde in zwei gleiche Volumenportionen von frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines festen Rückstands. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methylenchlorid/Methanol/konzentriertem wässrigem Ammoniumhydroxid = 18 : 1 : 0,04 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (60 mg, 54% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

¹³C NMR (CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3, 141,0, 129,5, 129,1, 122,2, 121,1, 116,2, 115,0, 113,2, 110,5, 68,7, 65,8, 60,8, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 23,5 ppm.

BEISPIEL 11

(7S,9aS)-CIS-1-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]PYRROLIDIN-3,4-DIOL

[0138] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung von Beispiel 10, Schritt 2 wurden 254 mg (0,65 mMol) in Dichlormethan (5 ml), Triethylamin (112 µl, 0,81 mMol) und Methansulfonylchlorid (55 µl, 0,71 mMol) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographieuntersuchung wies vollständige Reaktion aus (Mesylatbildung). Methylenchlorid

(25 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde dann mit 25 ml verdünntem (ca. 10%igem) wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit verschiedenen frischen gleichen Volumenportionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung des Mesylatprodukts von Beispiel 10, Schritt 2 als einen amorphen Schaum. Die gesamte Mesylatprobe und trans-3,4-Dihydroxypyrrolidin (abgeleitet von D-Weinsäure, 200 mg, 1,93 mMol) wurde in Acetonitril/N,N-Dimethylformamid (5 ml bzw. 1,5 ml) gelöst. Die Lösung wurde dann 18 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat/Methylenchlorid (jeweils 20 ml) extrahiert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei frischen gleichen Volumenportionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung eines Öls (420 mg). Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 9 : 91 auf das Volumen) lieferte die freie Basenform der Titelverbindung als einen farblosen amorphen Schaum (110 mg, 35 Ausbeute).

BEISPIEL 12

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(2-METHYL-5-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methoxy)-4-methylbenzoesäuremethylester

[0139] Zu einer Lösung von (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (500 mg, 1,7 mMol), 3-Hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (432 mg, 2,6 mMol) und Triphenylphosphin (525 mg, 2,0 mMol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde Diethylazodicarboxylat (315 µl, 2,0 mMol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde mit einem 10%igen Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem orangen Öl (2,01 g) aufkonzentriert. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Essigsäureethylester/Hexanen = 2 : 8 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (267 mg, 36% Ausbeute) als einen amorphen Feststoff.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167,5, 164,0, 161,2, 157,2, 132,6, 130,3, 129,4, 128,9, 122,2, 121,7, 116,2, 111,6, 110,5, 68,9, 60,5, 56,6, 54,2, 53,7, 52,0, 48,3, 33,8, 25,1, 24,8, 16,6 ppm.

MS m/z 436 (M + 1)

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethox)-4-methylphenyl]methanol

[0140] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 10, Schritt 2 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenem Schritt 1 (267 mg, 0,61 mMol) zu der Titelverbindung isoliert als ein farbloses Öl (239 mg, 58% Ausbeute), umgewandelt.

MS m/z 408 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0141] Durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 10, Schritt 3 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenem Schritt 2 (140 mg, 0,34 mMol) in die Titelverbindung (22 mg, 14% Ausbeute) isoliert als ein farblos amorpher Feststoff, umgewandelt.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 162,0, 157,4, 130,2, 129,4, 125,5, 122,2, 120,7, 116,3, 111,9, 110,5, 68,7, 60,7, 60,5, 56,6, 54,3, 54,1, 53,7, 48,3, 33,9, 25,2, 24,8, 23,4, 16,1 ppm.

MS m/z 461 (M + 1).

BEISPIEL 13

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(3-METHOXY-5-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-5-methoxybenzoesäuremethylester

[0142] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von vorstehendem Beispiel 11 und (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (500 mg, 1,7 mMol) und 3-Methoxy-5-hydroxybenzoesäuremethylester (475 mg, 2,6 mMol) als Reaktanten wurde die Titelverbindung hergestellt und als ein farbloses Öl (363 mg, 47% Ausbeute) isoliert.

MS m/z 452 (M + 1).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-5-methoxyphenyl]methanol

[0143] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 10 Schritt 2 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenenem Schritt 1 (363 mg, 0,8 mMol) zu der Titelverbindung umgewandelt als ein farbloses Öl (247 mg, 73% Ausbeute) isoliert.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 161,0, 160,6, 143,5, 129,5, 122,3, 122,2, 116,2, 110,5, 105,2, 104,5, 100,2, 68,9, 65,2, 60,4, 56,4, 55,4, 54,2, 53,6, 48,2, 33,7, 30,3, 29,9, 25,1, 24,7 ppm.

MS m/z 424 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0144] Durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 10 Schritt 3 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenenem Schritt 2 (240 mg, 0,57 mMol) zu der Titelverbindung (209 mg, 70% Ausbeute) umgewandelt und als ein farbloses Öl isoliert.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 164,0, 161,1, 160,7, 106,4, 141,7, 129,5, 122,2, 116,2, 110,4, 107,4, 106,7, 99,7, 68,8, 61,0, 60,4, 56,5, 55,3, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 23,5 ppm.

MS m/z 477 (M + 1).

BEISPIEL 14

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-(4-CHLOR-3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-2-chlorbenzoesäuremethylester

[0145] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von vorstehendem Beispiel 10 Schritt 1 und (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (126 mg, 0,44 mMol) und 2-Chlor-5-hydroxybenzoesäuremethylester (115 mg, 0,62 mMol) als Reaktanten wurde die Titelverbindung hergestellt und als ein farbloses Öl (690 mg, 20% Ausbeute) isoliert.

MS m/z 456 (M + 1).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[5-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)-2-chlorphenyl]methanol

[0146] Unter Anwenden des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 10, Schritt 2 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenenem Schritt 1 (40 mg, 0,09 mMol) zu der Titelverbindung in quantitativer Ausbeute umgewandelt und als ein farbloses Öl isoliert.

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlor-3-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0147] Durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 10 Schritt 3 wurde das Produkt von vorstehend beschriebenenem Schritt 2 (54 mg, 0,13 mMol) in die Titelverbindung (6 mg, 10 Ausbeute) umgewandelt und als ein farbloses Öl isoliert.

BEISPIEL 15

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXRZOL-3-YL-7-(4-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzoesäuremethylester

[0148] Zu einer gut gerührten Lösung, bestehend aus (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (3,49 mg, 12,1 mMol), Methyl-4-hydroxybenzoat (Aldrich Chemical Co., 2,80 g, 18,2 mMol) und Triphenylphosphin (3,80 g, 14,6 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (70 ml) wurde Diethylazodicarboxylat (2,29 ml, 14,6 mMol) gegeben. Nach Erhitzen der Lösung für 2 Stunden auf 50°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in ein 1N wässriges Natriumhydroxid- (40 ml)/Methylenchlorid- (50 ml) -Zweiphasen-Gemisch extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit gleichen Volumenportionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Magnesiumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines bernsteinfarbenen Öls. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 70–230 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 0,5 : 95,5 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (3,20 g, 63% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 422 (M + 1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 164,0, 163,1, 131,6, 129,5, 122,4, 122,2 (2), 116,2, 114,2, 110,5, 62,2, 60,4, 56,4, 54,2, 53,7, 51,8, 48,3, 33,7, 25,1, 24,7 ppm.

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy)phenyl]methanol

[0149] Zu einer eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung von Schritt 1 (1,50 mg, 3,56 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (Stickstoffatmosphäre) wurden insgesamt 4,30 ml (4,27 mMol) einer 1,0M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid innerhalb 10 Minuten getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 5°C und dann eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 500 µl 1N wässrigem Natriumhydroxid gestoppt (5°C). Festes wasserfreies Natriumsulfat wurde zugegeben und das Gemisch wurde durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines amorphen Feststoffs (1,36 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 230–400 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 2 : 98 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung als einen farblosen amorphen Feststoff (0,96 g, 68,6% Ausbeute).

MS m/z 394 (M + 1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 158,9, 133,0, 129,5, 128,6, 122,2 (2), 110,5, 114,7, 116,2, 68,9, 65,1, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,7, 25,1, 24,7 ppm.

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlormethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0150] Zu einer eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung von dem vorangehenden Schritt (1,00 g, 2,54 mMol) und Triethylamin (442 µl, 3,17 mMol) in Methylenchlorid (22 ml) wurde Methansulfonylchlorid 216 µl (2,80 mMol) gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 5°C wurden weitere Portionen Triethylamin (442 µl) und Methansulfonylchlorid (216 µl) zugegeben. DC-Untersuchung eines Reaktionsaliquoten (Kieselgelplatten; Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen, UV-Detektion) wies unvollständige Reaktion aus. Die Reaktion wurde dann bei Umgebungstemperatur gerührt, wobei zu einem Zeitpunkt eine dritte Zugabe von Triethylamin (442 µl) und Methansulfonylchlorid (216 µl) gemacht wurde. Nach 1,5 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur zeigte DC-Untersuchung vollständige Reaktion. Die Reaktion wurde dann nach Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 20 ml) heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit einem gleichen Volumen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Magnesiumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung als einen amorphen Feststoff (1,85 g), der im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS m/z 412 (M + 1).

Schritt 4

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-pyrrolidin-1-ylmethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0151] Eine Lösung, bestehend aus der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (50 mg, 0,12 mMol) und Pyrrolidin (32,8 µl, 0,38 mMol) in Acetonitril (1,00 ml), wurde 2,5 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit gleichen Volumenportionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Magnesiumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines amorphen Feststoffs. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 230–400 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 5 : 95 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (35 mg, 61,4% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 447 (M + 1).

[0152] Unter Anwendung der Verfahren von Beispielen 10–15 und der Titelverbindung von Beispiel 10, Schritt 2 als dem Reaktanten und Anwenden des ausgewiesenen Aminreaktanten für den Endschrift wurden die Titelverbindungen von Beispielen 16–28 hergestellt.

BEISPIEL 16

(7S,9aS)-CIS-7-(3-AZETIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0153] Aminreaktant-Endschritt: Azetidin, Endschriftausbeute: 35% (farbloser amorpher Feststoff).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,4, 139,9, 129,4, 129,2, 122,2, 120,7, 116,2, 114,4, 113,4, 110,5, 68,7, 64,0, 60,4, 56,5, 55,2, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 17,7 ppm;

MS m/z 433 (M + 1).

BEISPIEL 17

(7S,9aS)-CIS-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]CYCLOPROPYLMETHYLAMIN

[0154] Aminreaktant-Endschritt: Cyclopropylmethylamin, Endschriftausbeute: 23% (farbloser Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,4, 142,0, 129,5, 129,3, 122,2, 120,3, 116,2, 114,2, 113,2, 110,5, 68,7, 60,4, 56,5, 54,5, 54,2, 53,8, 53,7, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 11,2 ppm.

BEISPIEL 18

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(2-METHOXY-METHYLPYRROLIDIN-1-YLMETHYL)PHENOXYMETHYL]OC-TAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0155] Aminreaktant-Endschritt: 2S-Methoxymethylpyrrolidin, Endschriffausbeute: 20% (farblofes Öl).
 (CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,2, 141,4, 129,5, 129,0, 122,2, 121,2, 116,2, 115,3, 112,8, 110,5, 68,7, 63,1, 60,4, 59,7, 59,1, 56,5, 54,7, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 28,6, 25,2, 24,8, 22,8 ppm;
 MS m/z 490 (M + 1).

BEISPIEL 19

(7S,9aS)-CIS-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]CYCLOPROPYLAMIN

[0156] Aminreaktant-Endschritt: Cyclopropylamin (Aldrich Chem. Co.), Endschriffausbeute: 32% (farblofes Öl).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,4, 159,4, 142,2, 129,5, 129,3, 122,2, 120,3, 116,3, 114,4, 113,0, 110,5, 68,7, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 30,1, 25,2, 24,8, 6,6, 6,4 ppm.

BEISPIEL 20

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0157] Aminreaktant-Endschritt: Pyrrolidin, Endschriffausbeute: 18% (farblofer amorpher Feststoff).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3, 141,0, 129,5, 129,1, 122,2, 121,1, 116,2, 115,0, 113,2, 110,5, 68,7, 60,8, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 23,5 ppm.

BEISPIEL 21

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(4-ETHYLPYPERAZIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0158] Aminreaktant-Endschritt: 1-Ethylpyperazin, Endschriffausbeute: 17% (farblofer amorpher Feststoff).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3, 139,8, 129,5, 129,1, 122,2, 121,4, 116,2, 115,4, 113,1, 110,5, 68,7, 63,1, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 53,1, 52,8, 52,3, 48,3, 33,8, 25,2, 24,8, 12,0 ppm;
 MS m/z 490 (M + 1).

BEISPIEL 22

(7S,9aS)-CIS-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]CYCLOHEXYLAMIN

[0159] Aminreaktant-Endschritt: Cyclohexylamin, Endschriffausbeute: 19% (farblofer amorpher Feststoff).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,4, 142,6, 129,4, 129,3, 122,2, 120,3, 116,2, 114,3, 113,0, 110,5, 68,7, 60,4, 56,5, 56,2, 54,2, 53,7, 51,1, 48,3, 33,8, 33,6, 26,2, 25,2, 25,0, 24,8 ppm.

BEISPIEL 23

(7S,9aS)-CIS-1-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]PYRROLIDIN-3-OL

[0160] Aminreaktant-Endschritt: Hydroxypyrrrolidin (abgeleitet durch Hydrolyse von R-(+)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol, Aldrich Chem. Co.), Endschriffausbeute: 38% (farblofes Öl).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3, 140,3, 129,5, 129,2, 122,2, 121,0, 116,2, 115,0, 113,2, 110,5, 71,3, 68,7, 63,0, 60,4, 60,3, 56,5, 54,2, 53,7, 52,4, 48,3, 35,0, 33,8, 25,2, 24,8 ppm;
 MS m/z 463 (M + 1).

BEISPIEL 24

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(2,5-DIMETHYL[PYRROLIDIN-1-YLMETHYL)PHENOXY-METHYLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0161] Aminreaktant-Endschritt: 2S,5S-Dimethylpyrrolidin [P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, J. Amer. Chem. Soc., 116, 3231–3239 (1994)], Endschriffausbeute: 19% (farblofes Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 129,5, 129,0, 128,8, 122,2, 121,6, 120,8, 116,2, 115,9, 115,0, 112,6, 110,5, 68,7, 60,4, 59,8, 56,5, 55,2, 54,2, 53,7, 51,8, 48,3, 33,8, 31,2, 30,9, 25,2, 24,8, 20,5, 17,0 ppm;
MS m/z 475 (M + 1).

BEISPIEL 25

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-[3-(2,5-DIMETHYLPYRRO-LIDIN-1-YLMETHYL)PHENOXY-METHYL]OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

[0162] Aminreaktant-Endschritt: 2S,5R-Dimethylpyrrolidin [R. P. Short, R. M. Kennedy, S. Masamune, J. Org. Chem., 54, 1755–1756 (1989)], Endschriffausbeute: 19% (farblofes Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3, 129,5, 129,1, 122,2, 121,0, 116,2, 115,2, 110,5, 68,7, 60,5, 56,5, 54,2, 53,7, 51,9, 48,3, 33,7, 30,8, 25,2, 24,8, 17,0 ppm;
MS m/z 475 (M + 1).

BEISPIEL 26

(7S,9aS)-CIS-1-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRI-DO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]PYRROLIDIN-3,4-DIOL

[0163] Aminreaktant-Endschritt: cis-3,4-Dihydroxypyrrrolidin (Aldrich Chem. Co.), Endschriffausbeute: 33% (farblofes Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163,9, 161,1, 159,3, 139,5, 129,6, 129,3, 122,3, 122,2, 121,1, 116,1, 115,2, 113,4, 110,5, 70,5, 68,7, 60,5, 60,3, 56,5, 54,2, 53,6, 50,6, 48,2, 33,7, 25,1, 24,7 ppm;
MS m/z 479 (M + 1).

BEISPIEL 27

(7S,9aS)-CIS-1-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRI-DO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]PYRROLIDIN-3-OL

[0164] Aminreaktant-Endschritt: Hydroxypyrrrolidin (abgeleitet durch Hydrogenolyse von S(-)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol, Aldrich Chem. Co.), Endschriffausbeute: 64% (farblofes Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,3 140,4, 129,5, 129,2, 122,2, 121,0, 116,2, 115,1, 113,2, 110,5, 71,3, 68,7, 63,0, 60,4, 60,3, 56,5, 54,2, 53,7, 53,4, 52,4, 48,3, 35,0, 33,8, 25,2, 24,8 ppm;
MS m/z 463 (M + 1).

BEISPIEL 28

(7S,9aS)-CIS-[3-(2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YLOCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY)BENZYL]ISOBUTYLAMIN

[0165] Aminreaktant-Endschritt: Isobutylamin, Endschriffausbeute: 38% (farblofes Öl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 159,4, 142,3, 129,5, 129,3, 122,2, 120,2, 116,2, 114,2, 113,1, 110,5, 68,7, 60,4, 57,5, 56,5, 54,2, 54,1, 53,7, 48,3, 33,8, 28,3, 25,2, 24,8, 20,7 ppm;
MS m/z 449 (M + 1).

BEISPIEL 29

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(2-MORPHOLIN-4-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-2-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzonnitril

[0166] Ein Reaktionsgemisch, bestehend aus (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethanol (1,34 g, 4,66 mMol), 2-Cyanophenol (834 mg, 7,0 mMol), Triphenylphosphin (1,46 g, 5,60 mMol) und Diethylazodicarboxylat (880 µl, 5,60 mMol) in Tetrahydrofuran (35 ml) wurde 4 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in 1N wässriges Natriumhydroxid/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde dann zweimal mit 25-ml-Portionen in gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert, getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung eines Öls (4,57 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 µm Mesh, Elution mit Methylenchlorid/Methanol = 97 : 3 auf das Volumen) ergab die Titelverbindung (1,34 g, 73% Ausbeute) als ein farbloses Öl. DC R_f (Kieselgelplatten, Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen, UV-Detektion): 0,64.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 161,0, 134,3, 133,6, 129,5, 122,3, 122,2, 120,6, 116,6, 116,2, 112,6, 110,4, 102,0, 69,8, 60,4, 56,2, 54,2, 53,7, 48,3, 33,5, 25,1, 24,6 ppm.

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-2-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzylamin

[0167] Zu einer Lösung von der Titelverbindung von Schritt 1 (1,34 g, 3,4 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (15 ml) wurde innerhalb 10 Minuten ein Gesamtvolumen von 10,3 ml (10,3 mMol) einer 1,0M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden bei 50°C und dann 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Unter Eisbadkühlung wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 800 µl wässrigem 1N Natriumhydroxid innerhalb 20 Minuten vorsichtig gestoppt. Nach 20 Minuten Rühren bei Umgebungstemperatur wurde festes wasserfreies Natriumsulfat zugegeben und das Gemisch wurde durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung der Titelverbindung als ein farbloses Öl (1,0 g, 75% Ausbeute).

[0168] DC R_f (Kieselgelplatten, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 12 : 88 auf das Volumen, UV-Detektion): 0,17.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 165,2, 162,4, 158,3, 131,7, 131,1, 129,7, 129,5, 126,0, 123,8, 121,6, 117,1, 112,6, 111,1, 69,8, 61,9, 57,4, 55,5, 54,5, 42,8, 35,2, 31,0, 26,1, 25,8 ppm.

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-morpholin-4-ylmethylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0169] Ein Reaktionsgemisch, bestehend aus der Titelverbindung von Schritt 2 (300 mg, 0,76 mMol), Natriumcarbonat (243 mg, 2,3 mMol) und Di-2-chlorethylether (112 µl, 0,96 mMol) wurde 18 Stunden bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 10%iges verdünntes wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann in zwei 20-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentriert, der nur teilweise durch anfängliche Flashchromatographie (12% Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen) gereinigt wurde. Die erhaltenen 115 mg von festem halb gereinigtem Produkt wurden an einer zweiten Flashchromatographiesäule (6 g Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 2 : 98 auf das Volumen) behandelt unter Bereitstellung der Titelverbindung (40 mg, 11% Ausbeute) als einen amorphen farblosen Feststoff.

MS m/z 463 (M + 1);

¹³C(75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 162,0, 157,5, 130,6, 129,5, 128,2, 126,0, 122,2 (2), 120,2, 111,7, 110,5, 68,8, 67,1, 60,4, 56,6, 54,3, 53,7, 53,6, 48,3, 33,9, 25,2, 24,8 ppm.

BEISPIEL 30

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(2-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDOL[1,2-a]PYRAZIN

[0170] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 26, Schritt 2 (300 mg, 0,76 mMol) in N,N-Dimethylformamid (3,5 ml) wurden Natriumcarbonat (243 mg, 2,3 mMol) und 1,4-Dibrombutan (100 µl, 0,84 mMol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 5%iges verdünntes wässriges Natriumcarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 15 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines Öls (300 mg). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen) lieferte das Titelprodukt (300 mg, 41% Ausbeute) als ein farbloses Öl.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,1, 157,5, 133,4, 131,7, 129,5, 122,3, 122,1, 121,2, 117,3, 116,1, 112,3, 110,4, 69,4, 60,3, 56,5, 54,2, 53,6, 52,2, 51,1, 48,2, 33,7, 25,0, 24,9, 23,1 ppm;

MS m/z 447 (M + 1).

BEISPIEL 31

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(4-MORPHOLIN-4-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy)benzonnitril

[0171] Zu einer Lösung von (7S,9aS)-cis-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)methanol (1,33 g, 4,6 mMol) wurde 4-Cyanophenol (828 mg, 6,9 mMol), Triphenylphosphin (1,46 g, 5,6 mMol) und Diethylazodicarboxylat (947 µl, 5,6 mMol) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 5 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 10%iges wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Gemisch (jeweils 30 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl aufkonzentriert. Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 µm Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 99 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (quantitative Ausbeute) als ein bernsteinfarbenes Öl.

MS m/z 389 (M + 1).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy)benzylamin

[0172] Zu einer Lösung der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (2,9 g, 4,6 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (16 ml) wurde tropfenweise über einige Minuten eine 1,0M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (13,8 ml, 13,8 mMol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 4 Stunden bei 50°C gerührt. Unter Eisbadkühlen wurde die Reaktion dann durch tropfenweise Zugabe von 1N wässrigem Natriumhydroxid (1 ml) innerhalb 20 Minuten gestoppt. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur für eine Stunde wurde wasserfreies Natriumsulfat zugegeben. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines viskosen Öls. Das Rohaminprodukt wurde durch Hydrochloridsalzbildung wie nachstehend weiter gereinigt: Die gesamte Probe wurde in Ethanol/Essigsäureethylester (jeweils 10 ml) gelöst. Eine mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigte Etherlösung (20 ml) wurde zugegeben unter Gewinnung des Aminbishydrochloridsalzes als ein farbloser amorpher Niederschlag, der filtriert und im Vakuum getrocknet wurde. Die freie Base wurde durch Auflösung der gesamten Probe in einem 10%igen wässrigen Natriumcarbonat/Methylenchlorid-Gemisch (jeweils 50 ml) freigesetzt. Die wässrige Phase wurde dann mit drei 5-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung (730 mg) als ein farbloses Öl.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 165,2, 162,4, 160,8, 133,2, 133,0, 131,2, 130,9, 130,0, 129,6, 123,8, 117,1, 116,0, 111,1, 69,8, 61,9, 57,2, 55,4, 54,5, 44,7, 35,1, 26,0, 25,7 ppm;

MS m/z 393 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-morpholin-4-yl-methylphenoxy)methyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0173] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Schritt 2 (175 mg, 0,45 mMol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurden Natriumcarbonat (142 mg, 1,33 mMol) und 2-Chlorethylether (72 µl, 0,50 mMol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei 85°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit einem Wasser-Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 15 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines Öls (170 mg). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 2,98 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (19 mg, 9 Ausbeute) als ein Öl.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,0, 158,6, 130,4, 129,5, 122,2, 116,0, 114,4, 110,5, 68,8, 67,02, 62,9, 60,4, 56,5, 54,2, 53,7, 53,5, 48,3, 33,7, 25,2, 24,8 ppm;

MS m/z 463 (M + 1).

BEISPIEL 32

(7S,9aS)-CIS-2-BENZO[d]ISOXAZOL-3-YL-7-(4-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDOL[1,2-a]PYRAZIN

[0174] Zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 31, Schritt 2 (200 mg, 0,51 mMol) in N,N-Dimethylformamid (2,5 ml) wurden Natriumcarbonat (162 mg, 1,53 mMol) und 1,4-Dibrombutan (67 µl, 0,56 mMol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei 85°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 5%iges verdünntes wässriges Natriumcarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 15 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit drei 10-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines Öls (220 mg). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (22 mg, 10% Ausbeute) als ein Öl.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,0, 161,0, 160,4, 135,0, 132,2, 129,5, 122,3, 122,2, 116,3, 115,3, 110,4, 68,9, 60,4, 57,8, 56,3, 54,2, 53,6, 52,6, 48,3, 33,5, 25,1, 24,7, 23,1 ppm;

MS m/z 447 (M + 1).

BEISPIEL 33

(7R,9aS)-TRANS-2-(7-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-2,3-Difluor-N'-hydroxy-N-methyl-N-{2-(2-methyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl}ethyl}benzamidin

[0175] Reaktant 2,3-Difluorbenzohydroximinoylchlorid wurde in situ wie nachstehend hergestellt: Ein stetiger Strom von Chlorgas wurde 30 Minuten durch eine Trockeneis-Acetonbadgekühlte, gut gerührte Teillösung von 2,3-Difluorbenzaldehydoxim (400 mg, 2,55 mMol) in Chloroform (2,62 ml) geleitet. Überschüssiges Chlor wurde durch eine 10-Minuten-Spülung mit Stickstoff entfernt. Insgesamt 254 µl (1,80 mMol) Triethylamin wurden dann tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert unter Bereitstellung (in dem Filtrat) einer Chloroformlösung des Iminoylchloridreaktanten. Zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 5, Schritt 4 (1,51 g, 3,76 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,13 ml, 7,52 mMol) in Chloroform (3,2 ml) bei Umgebungstemperatur wurde die gesamte vorstehend beschriebene Lösung von 2,4-Difluorbenzohydroximinoylchlorid tropfenweise gegeben (exotherm). Nach 20 Minuten Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 ml 10%iger verdünnter wässriger Natriumbicarbonatlösung gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit drei aufeinander folgenden 20-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl (1,5 g) aufkonzentriert. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen) lieferte die zwei (und anti) Oximisomeren der Titelverbindung als amorphe

Feststoffe.

DC Rf des weniger polaren Isomers (246 mg, 14% Ausbeute, Kieselgelplatten, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen, UV-Detektion: 0,39).

MS m/z 485 (M + 1).

DC des polaren Isomers (164 mg, 9% Ausbeute, identische DC-Bedingungen): 0,33, MS m/z 485 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-2-(7-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydropyridido[1,2-a]pyrazin

[0176] Zu einer gut gerührten Teillösung der gesamten Produktprobe von Schritt 1 (vereinigte Oximisomere, 410 mg 0,85 mMol) in Tetrahydrofuran wurde portionsweise Natriumhydrid (38 mg einer 60%igen Mineralöldispersion, 0,96 mMol Natriumhydrid) über einige Minuten gegeben. Wasserfreies Toluol (2,22 ml) wurde zugegeben und die Reaktion wurde 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Bei Umgebungstemperatur wurden zuerst Ethanol (178 µl) und dann Essigsäure (33 µl) zugegeben. Nach Rühren für 20 Minuten wurde Wasser zugegeben und der pH-Wert wurde durch tropfenweise Zugabe von 30%iger wässriger Ammoniumhydroxidlösung auf 10 eingestellt. Das Gemisch wurde dann mit drei 20-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl (470 mg) aufkonzentriert. Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution anfänglich mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen unter Erhöhen der Methanolkonzentration auf zum Schluss 12 : 88 Volumenverhältnis) lieferte die Titelverbindung (180 mg, 46% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff. MS m/z 465 (M + 1).

BEISPIEL 34

(7R,9aS)-TRANS-2-(6-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-2,4-Difluor-N'-hydroxy-N-methyl-N-{2-[2-methyl-5-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyl]piperidin-1-yl}ethylbenzamidin

[0177] Reaktant 2,4-Difluorbenzohydroximinoylchlorid wurde in situ in 2,2 ml Chloroform aus 2,4-Difluorbenzaldehydoxim (325 mg, 2,1 mMol) durch das Verfahren von Beispiel 33, Schritt 1 (207 µl, 1,5 mMol Triethylamin wurden verwendet) hergestellt. Wie vorstehend wurde überschüssiges Chlor durch Stickstoffspülung entfernt. Wie in dem vorangehenden Beispiel wurde die Lösung von 2,4-Difluorbenzohydroximinoylchlorid tropfenweise zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 5, Schritt 4 (1,22 g, 3,1 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (927 µl, 6,2 mMol) in Chloroform (2,6 ml) gegeben. Aufarbeitung wie in dem vorangehenden Beispiel lieferte 1,12 g eines Öls. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen) lieferte die zwei isomeren Oxime als amorphe Feststoffe.

DC Rf des weniger polaren Isomers (126 mg, 12% Ausbeute, Kieselgelplatten, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen): 0,38.

MS m/z 485 (M + 1).

DC Rf des polaren Isomers (218 mg, 21% Ausbeute, identische DC-Bedingungen): 0,29, MS m/z 485 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-2-(6-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydropyridido[1,2-a]pyrazin

[0178] Unter Anwenden der gesamten Produktprobe (vereinigte Oximisomere) von Schritt 1 [und den nachstehenden Reagenzien/Lösungsmitteln: Natriumhydrid (30 mg 60% Mineralöldispersion, 0,76 mMol Natriumhydrid), wasserfreies Tetrahydrofuran (0,60 ml) und wasserfreies Toluol (1,75)] wurde die Titelverbindung (103 mg, 33% Ausbeute als ein farbloses Öl) durch das allgemeine Verfahren von Beispiel 33, Schritt 2 hergestellt. (Flashchromatographie der Endreinigung: Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Anfangselution mit Methanol/Methylenchlorid = 6 : 94 auf das Volumen, Erhöhung der Methanolkonzentration auf zum Schluss 1 : 9 Vo-

lumenverhältnis).

MS m/z 465 (M + 1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162,0, 159,1, 129,2, 123,2, 123,0, 121,4, 114,9, 113,0, 111,5, 111,2, 97,9, 97,5, 70,9, 60,6, 60,1, 58,8, 54,2, 54,1, 53,7, 48,3, 36,4, 29,0, 26,9, 23,4 ppm.

BEISPIEL 35

(7R,9aS)-TRANS-2-(6,7-DIFLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXY-METHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-2,3,4-Trifluor-N'-hydroxy-N-methyl-N-{2-[2-methyl-5-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyl]piperidin-1-yl}ethylbenzamidin

[0179] Durch das allgemeine Verfahren in Schritt 1 von Beispielen 33 und 34 und unter Anwenden von 2,3,4-Trifluorbenzaldehydoxim (89 mg, 0,51 mMol) als Ausgangsmaterial wurde eine Chloroformlösung (530 µl) von 2,3,4-Trifluorbenzohydroximinoylchlorid in situ erzeugt. Durch das allgemeine Verfahren von Schritt 2 von Beispielen 33 und 34 wurde die gesamte Probe mit der Titelverbindung von Beispiel 5/Schritt 4 (300 mg, 0,75 mMol) in Chloroform (51 µl) in Gegenwart von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (223 µl, 1,5 mMol) umgesetzt. Aufarbeitung wie in den zwei vorangehenden Beispielen angeführt und Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid 12 : 88 auf das Volumen) lieferte ein einzelnes Oximisomer (105 mg, 41% Ausbeute) als ein Öl.

DC Rf (Kieselgelplatten, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 12 : 88 auf das Volumen, UV-Detektion): 0,66.

MS m/z 503 (M + 1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 148,0, 140,2, 138,1, 129,1, 125,4, 121,4, 120,0 (2), 115,0, 113,2, 112,1, 112,0, 70,9, 61,1, 60,6, 58,7, 55,0, 54,1, 53,2, 47,8, 36,3, 28,7, 26,9, 23,4 ppm.

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-2-(6,7-Difluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0180] Unter Anwenden der gesamten Produktprobe von Schritt 1 [und den nachstehenden Reagenzien/Lösungsmitteln: Natriumhydrid (9,4 mg 60% Mineralöldispersion, 0,24 Mol Natriumhydrid), wasserfreies Tetrahydrofuran (0,5 ml) und wasserfreies Toluol (0,6 ml)] wurde die Titelverbindung (24 mg, 25% Ausbeute als ein farbloser amorpher Feststoff) durch das allgemeine Verfahren von Schritt 2, Beispiele 34 und 35 hergestellt. (Flashchromatographie in der Endreinigung: Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen).

DC Rf (Kieselgelplatten, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen, UV-Detektion): 0,28.

MS m/z 483 (M + 1).

BEISPIEL 36

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-(3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL)OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7S,9aS)-cis-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinbischydrochlorid (vgl. F. J. Urban, Europäische Patentanmeldung EP 646116, veröffentlicht 04.05.95).

[0181] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Aufschlammung von (7S,9aS)-cis-7-Hydroxymethyl-2-tert-butoxycarbonyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (150 g, 0,56 Mol) in Isopropylether (750 ml) wurde eine Lösung von wasserfreier Chlorwasserstoffsäure (61 g) in Isopropylether (900 ml) zu einem langsamen stetigen Strom gegeben unter Halten der Temperatur unter 10°C. Nach Rühren des Gemisches bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden wurde der farblose Feststoff filtriert und dann im Vakuum unter Bereitstellung des Titelverbindungs-bischydrochloridsalzes getrocknet (quantitative Ausbeute).

Schritt 2

(7S,9aS)-cis-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol

[0182] Zu einer gerührten Aufschlämmung des (Bishydrochloridsalz)produkts von Schritt 1 (5,70 g, 27,6 mMol) und 3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol (5,83 g, 33,9 mMol) in Pyridin (17 ml) wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (13,6 ml, 90 mMol) gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Bei Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit einem 10%igen wässrigen Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 100 ml) heftig vermischt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 50-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden wiederum mit einem gleichen Volumen Wasser extrahiert und dann getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl aufkonzentriert. Drei aufeinanderfolgende Verreibungen der gesamten Probe mit 50-ml-Portionen eines 1 : 4-Gemisches von Essigsäureethylester : Hexanen wurde von vorsichtiger Entfernung der Überstandsflüssigkeit mit einer Pipette gefolgt. Schließlich wurden Spuren des restlichen Lösungsmittels im Vakuum entfernt unter Bereitstellung der Titelverbindung (3,13 g, 37 Ausbeute) als ein viskoses bernsteinfarbenes Öl.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160, 118,2, 117,9, 111,4, 111,3, 107,1, 67,9, 60,1, 58,3, 54,1, 53,7, 48,3, 34,3, 27,0, 26,4 ppm;
MS m/z 306 (M + 1).

Schritt 3

(7S,9aS)-cis-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd

[0183] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Lösung der Titelverbindung von dem vorangehenden Schritt (2,0 g, 6,5 mMol) und Diisopropylethylamin (4,62 ml, 26 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) wurde eine Aufschlämmung von Pyridinschwefeltrioxidkomplex (3,1 g, 1,95 mMol) in Dimethylsulfoxid (1,20 ml) portionsweise mit einer Geschwindigkeit gegeben, sodass die Temperatur gerade unter 10°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Wasser (100 ml) wurde zugegeben und das Zweiphasengemisch wurde heftig gerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 50-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte (vier) wurden vereinigt und wiederum mit drei 40-ml-Portionen wässriger 1N Salzsäure extrahiert. Der pH-Wert der abgetrennten sauren wässrigen Phase wurde auf 10 durch Zugabe von wässriger 3N Natriumhydroxidlösung unter Verursachen von Ausfällung eines feinen farblosen Feststoffs, der durch Filtration isoliert wurde, erhöht. Der gesamte Filterkuchen wurde in Methylenchlorid (350 ml) gelöst und die erhaltene Lösung wurde getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Lösungsmittelentfernung im Vakuum lieferte ein Öl (1,8 g). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 3 : 97 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (750 mg, 38 Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 304 (M + 1).

Dünnschichtchromatographie (DC) R_f (Analtech Uniplates: Kieselgel GF, 250 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 4 : 96 auf das Volumen; UV-Detektion): 0,46.

Schritt 4

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd

[0184] Zu einer Lösung der Titelverbindung von dem vorangehenden Schritt (750 mg, 2,47 mMol) in Methanol (15 ml) wurde festes Kaliumcarbonat (83 mg, 0,6 mMol) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur heftig gerührt (somit Bewirken einer 7S- zu 7R-Seitenepimerisierung mit der Titelverbindung von Schritt 3). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein Wasser-Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 50 ml) extrahiert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 35-ml-Portionen von frischem Methylenchlorid extrahiert.

[0185] Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung (602 mg, 80 Ausbeute) als ein amorpher Feststoff, der im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS m/z 304 (M + 1).

DC R_f (identische Bedingungen zu jenen, die in dem vorangehenden Schritt berichtet wurden): 0,25.

Schritt 5

(7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol

[0186] Zu einer gut gerührten Lösung der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (602 mg, 1,98 mMol) in Methanol (15 ml) wurde bei Umgebungstemperatur festes Natriumborhydrid (75 mg, 1,98 mMol) innerhalb 5 Minuten portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand wurde in ein Wasser-Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 30 ml) extrahiert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 35-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und dann im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung (260 mg, 43% Ausbeute) als ein farbloser amorpher Feststoff, identisch in allen Bezügen zu dem Titelverbindungsprodukt von Beispiel 8, Schritt 1.

Schritt 6

(7R,9aS)-trans-Methansulfonsäure-2-(5-fluorbenzo[d]-isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylester

[0187] Zu einer gut gerührten eisbadgekühlten Lösung des Titelverbindungsprodukts von dem vorangehenden Schritt (250 mg, 0,82 mMol) und Triethylamin (143 µl, 1,03 mMol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde Methansulfonylchlorid (70 µl, 0,90 mMol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten gerührt (5°C). Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion wurde 10 Minuten erwärmen lassen vor dem Stoppen durch heftiges Vermischen mit einem 10%igen wässrigen Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 30 ml). Die abgetrennte wässrige Phase wurde dann mit drei 15-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung (300 mg, 95% Ausbeute) als ein amorpher Feststoff.
[0188] MS m/z 384 (M + 1).

Schritt 7

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0189] Zu einer Lösung von 3-(1-Pyrrolidinylmethyl)phenol [Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 20, 6, 571-574 (1985); 139 mg, 0,78 mMol] in wasserfreiem N-Methylpyrrolidinon (1,0 ml) wurde Natriumhydrid (38 mg einer 60% Mineralöldispersion, 0,95 mMol Natriumhydrid) portionsweise innerhalb einiger Minuten gegeben. Nach Rühren für 10 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch 15 Minuten auf 65°C erhitzt. Eine Lösung des Titelverbindungsprodukts (Mesylat) von dem vorangehenden Schritt (300 mg, 0,78 mMol) in wasserfreiem N-Methylpyrrolidinon (2,5 ml) wurde zugegeben und das gerührte Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf 65°C erhitzt. Bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe/heftiges Vermischen mit Wasser (50 ml) gestoppt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 5-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden wiederum mit zwei 30-ml-Portionen Wasser extrahiert und dann getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Aufkonzentrierung im Vakuum ergab ein Öl (627 mg). Drei aufeinander folgende Verreibungen der gesamten Probe mit 5-ml-Portionen Hexanen unter vorsichtiger Pipettenentfernung der Überstandsflüssigkeit nach jeder Verreibung ergab die Titelverbindung als einen amorphen farblosen Feststoff (312 mg, 86% Ausbeute), identisch in allen Bezügen mit der Titelverbindung (freie Base) von Beispiel 5, Schritt 5.

BEISPIEL 37

(7R,9aS)-TRANS-3-{3-[2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)OCTA-HYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN-7-YLMETHOXY]BENZYL}-3-AZABICYCLO[3.2.2]NONAN

Schritt 1

(7R,9aS)-7-[3-(3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-yl-methyl)-phenoxy)methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäuretert-butylester

[0190] Zu einer eisbadgekühlten und gerührten Lösung der Titelverbindung von Beispiel 5, Schritt 2 (600 mg, 1,6 mMol) und Triethylamin (278 µl, 1,99 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid wurde Methansulfonylchlorid

(135 µl, 1,75 mMol) gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde gerührt (5-10°C) für 20 Minuten vor dem Stoppen durch Zugabe von 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat/Methylenchlorid (jeweils 20 ml). Die wässrige Phase wurde dann mit drei 20-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentriert, der in Acetonitril (10 ml) gelöst wurde. 3-Azabi-cyclo[3.2.2]nonan (Aldrich Chemical Co., 597 mg, 4,78 mMol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde 18 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in ein 10%iges wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchloridgemisch (jeweils 25 ml) extrahiert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 20-ml-Portionen frischem Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung eines Öls (940 mg). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methylenchlorid/Methanol = 96 : 4 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung als einen farblosen amorphen Feststoff (320 mg, 42% Ausbeute). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158,8, 154,5, 142,0, 128,9, 120,8, 114,3, 112,6, 79,6, 70,6, 62,7, 62,5, 60,7, 58,7, 54,7, 36,2, 30,4, 28,6, 28,3, 26,8, 25,8, 14,4 ppm; MS m/z 484 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-3-[Octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethoxy]benzyl]-3-azabicyclo[3.2.2]nonanbishydrochlorid

[0191] Die Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (320 mg, 0,66 mMol) wurde in Chloroform 5 ml gelöst. Eine (gesättigte) Diethyletherlösung (6 ml) von wasserfreier Chlorwasserstoffsäure wurde zugegeben und die erhaltene Lösung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt unter Bereitstellung der Titelverbindung (Bishydrochloridsalz) als ein farbloser amorpher Schaum (quantitative Ausbeute).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 160,5, 132,1, 131,4, 125,5, 118,7, 117,7, 70,4, 62,3, 60,5, 57,3, 51,0, 46,3, 42,0, 35,5, 29,5, 27,0 (2), 25,4, 22,5 ppm.

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-3-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl}-3-azabicyclo[3.2.2]nonan

[0192] Ein Reaktionsgemisch, bestehend aus der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt (410 mg, 0,90 mMol), 3-Chlor-5-fluor-1,2-benzo[d]isoxazol (201 mg, 1,17 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (442 µl, 2,92 mMol) in wasserfreiem Pyridin (400 µl) wurde 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einem 10%igen wässrigen Natriumbicarbonat/Methylenchloridgemisch (jeweils 20 ml) gut vermischt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 15-ml-Portionen Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl (415 mg) aufkonzentriert. Flashchromatographie (Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 3 : 97 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (69 mg, 15 Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

MS m/z 519 (M + 1).

BEISPIEL 38

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-[3-CIS-OCTAHYDROISOINDOL-2-YLMETHYL]PHENOXYMETHYL]OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a]PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-7-[3-Octahydroisindol-2-yl-methyl]phenoxymethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäuretert-butylester

[0193] Zu einer eisbadgekühlten und gerührten Lösung der Titelverbindung von Beispiel 5, Schritt 2 (600 mg, 1,6 mMol) und Triethylamin (279 µl, 2,0 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (10 ml) wurde Methansulfonylchlorid (135 µl, 1,75 mMol) gegeben. Die erhaltene Lösung wurde 20 Minuten bei Umgebungstemperatur vor dem Stoppen durch Zugabe (unter heftigem Rühren) mit einer 10%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung (20 ml) gerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei 25-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extra-

hiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung eines Rückstands, der in Acetonitril (10 ml) gelöst wurde. cis-Octahydroisindol [Dunet, et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 906–909 (1956); 550 mg, 4,4 mMol] wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde 18 Stunden auf 55°C erhitzt. Unter heftigem Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat und Methylenchlorid (jeweils 25 ml) gestoppt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit drei gleichen Volumenportionen von frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines Öls (870 mg). Flashchromatographie (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Flution mit Methanol/Methylenchlorid = 7 : 93 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (290 mg, 38% Ausbeute) als ein farbloses Öl.

MS m/z 484 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-7-[3-cis-Octahydroisindol-2-yl-methyl]phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazinbischydrochlorid

[0194] Zu einer Lösung der Titelverbindung (260 mg) aus dem vorangehenden Schritt in Chloroform (6 ml) wurde eine Diethylether-wasserfreie Chlorwasserstoffsäure (gesättigte Lösung, 6 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Lösungsmittel/überschüssige Chlorwasserstoffsäureentfernung im Vakuum lieferte die Titelverbindung als einen hellbraunen amorphen Schaum (quantitative Ausbeute).

MS m/z 384 (M + 1, freie Base).

Schritt 3

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-cis-octahydroisindol-2-yl-methyl]phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a] pyrazin

[0195] Die freie Base der Titelverbindung aus dem vorangehenden Schritt wurde durch Auflösen der gesamten Bishydrochloridprobe in ein 50%iges wässriges Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasengemisch (jeweils 20 ml) und im Vakuum Lösungsmittelenfernung/Trocknung der abgetrennten organischen Phase gebildet. Eine Reaktionslösung der freigesetzten freien Base (253 mg, 0,55 mMol), 3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol (123 mg, 0,72 mMol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (271 µl, 1,79 mMol) in wasserfreiem Pyridin (250 µl) wurde 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in einem 10%igen wässrigen Natriumbicarbonat/Methylenchlorid-Zweiphasen-Gemisch (jeweils 40 ml) gelöst. Die abgetrennte organische Phase wurde mit drei 20-ml-Portionen frischem Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Gewinnung eines Öls (370 mg). Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel, 47–61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen), gefolgt von Aufschlüssen in 4 ml Essigsäureethylester lieferte die Titelverbindung als einen farblosen amorphen Feststoff (74 mg, 26% Ausbeute).

MS m/z 519 (M + 1).

BEISPIEL 39

(7R,9aS)-TRANS-2-(5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL-3-YL)-7-[3-PYRROLIDIN-1-YLMETHYLPHENOXYMETHYL]OCTAHYDROPYRIDO[1,2-a] PYRAZIN

Schritt 1

(7R,9aS)-trans-(2,5-Difluorphenyl)-[7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxyethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-methanonoxim

[0196] Unter Anwenden des Verfahrens von Schritt 1 von Beispielen 34 und 35 und unter Anwenden von 2,5-Difluorbenzaldehydoxim (79 mg, 0,50 mMol) als Ausgangsmaterial und Triethylamin (49 µl, 0,35 mMol) als eine Base und Chloridgas als ein Reaktant wurde eine Chloroformlösung (529 µl) von 2,5-Difluorbenzohydroximinoylchlorid in situ erzeugt und dann mit der Titelverbindung von Beispiel 5, Schritt 4 (300 mg, 0,75 mMol) durch das Verfahren von Schritt 2, Beispiele 34 und 35 umgesetzt. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (223 µl, 1,5 mMol) bzw. Chloroform (635 µl) wurden als Base und Reaktionslösungsmittel verwendet und die Reaktion

wurde bei Umgebungstemperatur 18 Stunden durchgeführt. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde wie in Beispiel 33, 34 und 35 ausgewiesen durchgeführt und Flashchromatographie (Kieselgel, 47-61 Mikrometer Mesh, Elution anfänglich mit Methanol/Methylenchlorid = 8 : 92 auf das Volumen, Erhöhung der Elutionslösmittelpolarität während des Verfahrens auf ein Endgemisch von Methanol/Methylenchlorid/konzentriertem wässrigem Ammoniumhydroxid = 20 : 79 : 1 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (Syn-, Anti-Oximgemisch) als ein farbloses Öl (90 mg, 37% Ausbeute).
MS m/7 485 (M + 1).

Schritt 2

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy]methyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin

[0197] Das gesamte Probenprodukt von Schritt 1 (90 mg, 0,19 mMol) wurde in wasserfreies Tetrahydrofuran (150 µl) gerührt. Natriumhydrid (17,8 mg einer 60%igen Natriumhydridmineralöldispersion, 44 mMol Natriumhydrid), Toluol (475 µl) und wasserfreies Dimethylformamid (500 µl) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf 85°C erhitzt. Zwei zusätzliche Portionen Natriumhydrid (jeweils 8,9 mg 60%ige Natriumhydridmineralöldispersion, jeweils 22 mMol Natriumhydrid) wurden am Beginn zugegeben und nach 2 Stunden von einem Endreaktionserhitzungszeitraum auf 85°C für 4 Stunden. Ethanol (39 µl) und Essigsäure (7,3 µl) wurden unter Rühren zu dem gekühlten Gemisch gegeben. Fünf Minuten später wurde Wasser (4 ml) vorsichtig zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde mit drei 10-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum zu einem Öl (200 mg) aufkonzentriert. Flashchromatographie der gesamten Probe (Kieselgel 47-61 Mikrometer Mesh, Elution mit Methanol/Methylenchlorid = 1 : 9 auf das Volumen) lieferte die Titelverbindung (50 mg, 58% Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff, identisch in allen Bezügen mit der Titelverbindung von Schritt 5, Beispiel 5.

HERSTELLUNG A

3-CHLORBENZO[d]ISOXAZOL

[0198] Dieser Reaktant wird durch das Verfahren von H. Boshagen, Chem. Berichte, 100, 3326-3330 (1967) hergestellt.

HERSTELLUNG B

3-CHLOR-5-FLUORBENZO[d]ISOXAZOL

Schritt 1

5-Fluor-2-hydroxybenzoesäureethylester (Buu-Hoi, et al., J. Org. Chem., 19, 1617-1619 (1954))

[0199] Zu einer Lösung von 5-Fluorsalicylsäure (50 g) in absolutem Ethanol (500 ml) wurde vorsichtig konzentrierte Schwefelsäure (10 ml) gegeben. Die Lösung wurde 72 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der viskose Rückstand wurde basisch gemacht (End-pH = 9) durch portionsweise Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat. Die Lösung wurde dann mit drei 200-ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert unter Bereitstellung der Titelverbindung (quantitative Ausbeute) als ein viskoses farbloses Öl.

Schritt 2

5-Fluor-2,N-dihydroxybenzamid [A. Ostaszynski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 8, 591-597 (1960)]

[0200] Zu einer gut gerührten Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (31,3 g, 0,45 Mol) in Wasser (180 ml) wurde eine Lösung von Natriumhydroxid (41,5 g, 1,04 Mol) in Wasser (360 ml) gegeben. Zu der erhaltenen Lösung wurde tropfenweise innerhalb 20 Minuten eine Lösung der Titelverbindung von Schritt 1 (55,4 g, 0,30 Mol) in 1,4-Dioxan (180 ml) gegeben. Die Reaktion wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das 1,4-Dioxan-Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die verbleibende wässrige Lösung wurde (auf pH 2) durch Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert

und der Filterkuchen wurde luftgetrocknet unter Bereitstellung der Titelverbindung (quantitative Ausbeute) als einen farblosen amorphen Feststoff.

Schritt 3

3-Hydroxy-5-fluorbenzo[d]isoxazol

[0201] Zu einer heftig unter Rückfluss erhitzten Lösung der Titelverbindung von Schritt 2 (96 g, 0,56 Mol) in Tetrahydrofuran (1,6 l) wurde eine Tetrahydrofuranlösung (3,2 l) von 1,1'-Carbonyldiimidazol (183 g, 1,13 Mol) in einem langsamen Strom innerhalb eines Zeitraums von 4 Stunden gegeben. Die Lösung wurde gerührt, während das Lösungsmittel durch atmosphärische Destillation entfernt wurde. Der erhaltene ölige Rückstand wurde mit einem Eisbad gekühlt. Wasser (650 ml) wurde langsam zugegeben (vorsichtig, beträchtliche Gasentwicklung), gefolgt von langsamer Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure, bis der pH-Wert 2 war. Das Gemisch wurde dann 18 Stunden gerührt unter Gewinnung eines granulierten farblosen Feststoffs. Filtration, Waschen des Filterkuchens mit Wasser und Trocknen im Vakuum lieferte die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (73 g, 85% Ausbeute).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

delta 7,29–7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 1H) ppm.

Schritt 4

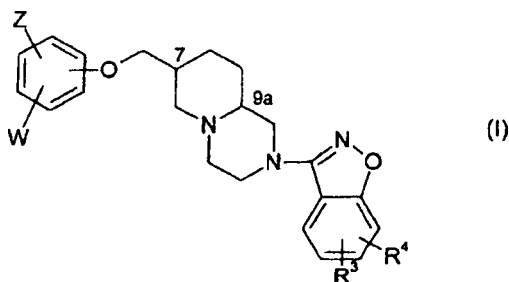
3-Chlor-5-fluorbenzo[d]isoxazol

[0202] Zu einem Gemisch von Schritt 3 der Titelverbindung (1,689, 11 mMol) und Phosphoroxychlorid (2,46 ml, 26 mMol) wurde Pyridin (979 μl) gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Gekühlt auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch vorsichtig mit Wasser (15 ml) versetzt. Nach 5 Minuten Rühren bildete sich ein fester Niederschlag, der filtriert wurde. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (5 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet unter Bereitstellen der Titelverbindung als einen lederfarbenen amorphen Feststoff (973 mg, 52 Ausbeute).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (m, 2H), 7,72 (m, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin R^3 , R^4 und Z unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen (beispielsweise Chlor, Fluor, Brom oder Jod), $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Fluoratomen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Fluoratomen, und $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, worin jede der Alkyleinheiten gegebenenfalls mit einem bis drei Fluoratomen substituiert sein kann;

W $-\text{CH}_2\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl darstellt, worin die Alkyleinheit geradkettig oder verzweigt sein kann,

oder W $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ darstellt, worin R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigem oder verzweigtem $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl;

oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten nichtaromatischen vier- bis siebengliedrigen monocyclischen oder einen sieben- bis zehngliedrigen bicyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome zusätzlich zu dem Stickstoff von NR^1R^2 enthalten kann, worin die Heteroatome unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel und worin ein bis drei der Ringkohlenstoffatome oder eines der Ringstickstoffatome gegebenenfalls und unabhängig substituiert sein kann mit geradkettigem oder verzweigtem $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, geradkettigem oder verzweigtem Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl oder geradkettigem oder verzweigtem Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, worin das Aryl aus Phenyl und Naphthyl ausgewählt ist und das Heteroaryl aus Oxazolyl, Iso-

xazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Furanyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Tetrazolyl, Triazolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Pyrazinyl, Cinnolinyl, Pyridinyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist; mit der Maßgabe, dass in jedem durch NR¹R² gebildeten Ring: (a) es nicht mehr als ein Ringsauerstoffatom geben darf; (b) es keine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkoxymethyl-, Cyano-, Amino- oder Alkylaminoeinheit, die direkt an ein beliebiges Stickstoffatom gebunden ist, geben darf; und (c) kein Ringkohlenstoff, der doppelt an einen weiteren Ringkohlenstoff gebunden und kein Teil eines aromatischen Ringsystems ist, an ein Ringsauerstoffatom oder Ringstickstoffatom gebunden sein darf; und die pharmazeutisch verträglichen Salze solcher Verbindungen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, welche eine absolute Stereochemie von 7R,9aS-trans oder 7S,9aS-cis aufweist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

(7R,9aS)-trans-1-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl}azetid-3-ol;
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-morpholin-4-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]azetid-3-ol;
 (7R,9aS)-trans-2-(4-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]pyrrolidin-3,4-diol;
 (7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-methyl-5-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(3-methoxy-5-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlor-3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-7-(3-Azetidin-1-yl-methylphenoxymethyl)-2-benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]cyclopropylmethylamin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl-methyl)phenoxymethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]cyclopropylamin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl-methyl)phenoxymethyl]octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]cyclohexylamin;
 (7S,9aS)-cis-1-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]pyrrolidin-3-ol;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-[3-(2,5-dimethyl-[pyrrolidin-1-yl-methyl])phenoxymethyl]octahydropyrida[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl]isobutylamin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-morpholin-4-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(2-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin;
 (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-morpholin-4-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(7-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(6-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-2-(6,7-Difluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(3-pyrrolidin-1-yl-methylphenoxymethyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
 (7R,9aS)-trans-3-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzyl}-3-a

zabicyclo[3.2.2]nonan;

(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-[3-cis-octahydroisindol-2-yl-methyl]phenoxyethyl]octahydropyrido[1,2-a] pyrazin und

(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy)benzylamin.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger, umfassend eine beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann, umfassend eine beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt oder verhindert werden kann.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, vorzeitiger Ejakulation, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger, umfassend eine wirksame Serotoninrezeptor-antagonisierende oder -agonisierende Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann, umfassend eine wirksame Serotoninrezeptorantagonisierende oder -agonisierende Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

10. Verwendung einer wirksamen Serotonin-1A-Rezeptorantagonisierenden oder -agonisierenden Menge oder einer wirksamen Serotonin-1D-Rezeptor-antagonisierenden Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, sexueller Funktionsstörung, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessivcompulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impo-

tenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger.

11. Verwendung einer wirksamen Serotonin-1A-Rezeptorantagonisierenden oder -agonisierenden Menge oder einer wirksamen Serotonin-1D-Rezeptor-antagonisierenden Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt oder verhindert werden kann, umfassend

a) einen pharmazeutisch verträglichen Träger,

b) eine Verbindung nach Anspruch 1 und

c) einen 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon;

wobei die Menge der Wirkstoffe derart ist, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist.

13. Verwendung von

a) einer Verbindung nach Anspruch 1 und

b) einem 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon;

wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann, wirksam ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei der 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor Sertralin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor Sertralin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist.

16. Verwendung von

a) einer Verbindung nach Anspruch 1 und

b) einem 5-HT-Wiederaufnahmeinhibitor oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon;

wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, sexueller Funktionsstörung, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessivcompulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger.

17. Verwendung von

a) einem 5-HT1A-Antagonisten oder -Agonisten oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und

b) einer 5-HT1D-antagonisierenden Verbindung nach Anspruch 1;

wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist, bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt oder verhindert werden kann.

18. Verwendung von

a) einem 5-HT1A-Agonisten oder -Antagonisten oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und

b) einer 5-HT1D-antagonisierenden Verbindung nach Anspruch 1;

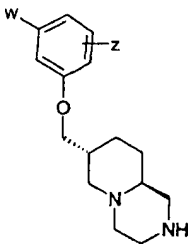
wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln oder Verhindern einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist, bei der Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, sexueller Funktionsstörung, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzhei-

mer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger.

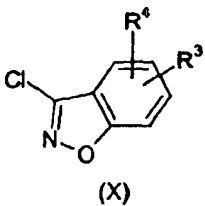
19. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, die/der durch Modulieren von serotonerger Neurotransmission bei einem Säuger behandelt werden kann, umfassend:
 a) einen 5-HT_{1A}-Agonisten oder -Antagonisten oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und
 b) eine 5-HT_{1D}-antagonisierende Verbindung nach Anspruch 1;
 wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln einer Störung oder eines Zustands, ausgewählt aus Hypertension, Depression, allgemeiner Angststörung, Phobien, posttraumatischem Stresssyndrom, Persönlichkeitsvermeidungsstörung, sexueller Funktionsstörung, Essstörungen, Fettsucht, Chemikalienabhängigkeiten, Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Schmerz, Alzheimer-Krankheit, obsessiv-compulsiver Störung, panischer Störung, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheiten, endokrinen Störungen, Vasospasmus, cerebellarer Ataxie, Gastrointestinaltraktstörungen, negativen Symptomen von Schizophrenie, prämenstruellem Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Stressinkontinenz, Tourette-Syndrom, Trichotillomanie, Kleptomanie, männlicher Impotenz, Krebs, chronischer paroxysmaler Hemicranie und Kopfschmerz bei einem Säuger, umfassend:
 a) einen 5-HT_{1A}-Agonisten oder -Antagonisten oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und
 b) eine 5-HT_{1D}-antagonisierende Verbindung nach Anspruch 1,
 wobei die Mengen der Wirkstoffe derart sind, dass die Kombination beim Behandeln einer solchen Störung oder eines solchen Zustands wirksam ist.

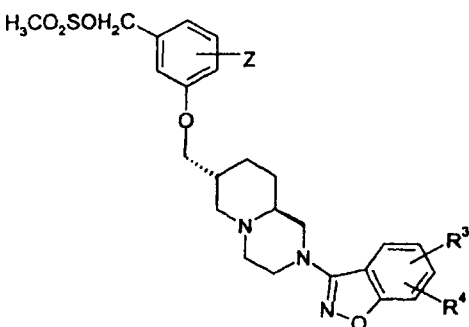
21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, umfassend Umsetzen:
 (A) einer Verbindung der Formel



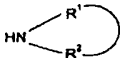
oder eines Stereoisomers oder eines Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, und einer Verbindung der Formel



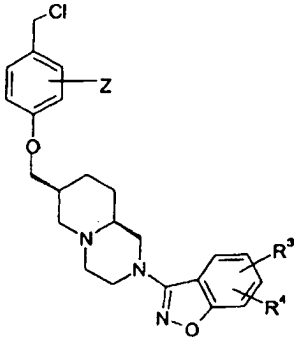
worin R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind, oder
 (B) einer Verbindung der Formel



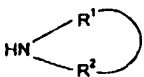
oder eines Stereoisomers oder Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel HN¹R², M⁺O⁻-(C₁-C₆)-Alkyl, worin M⁺ ein geeignetes einwertiges Kation oder



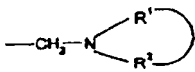
darstellt, wobei R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, oder
(C) einer Verbindung der Formel



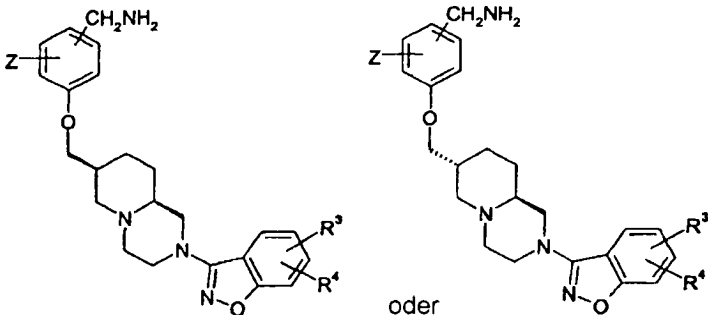
oder eines Stereoisomers oder Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel HNR¹R², M⁺O⁻-(C₁-C₆)-Alkyl, worin M⁺ ein geeignetes einwertiges Kation darstellt, oder



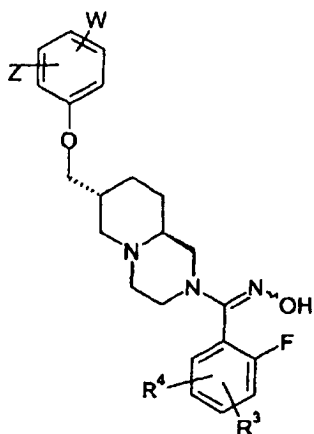
oder
(D) wenn W



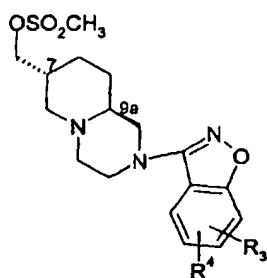
wiedergibt, einer Verbindung der Formel



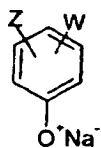
oder eines Stereoisomers oder eines Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel X'-R¹---R²-X' oder den Folgereaktionen von Verbindungen der Formel R¹-X' und R²-X' in Gegenwart einer Base, worin X' Brom, Chlor oder Methansulfonat darstellt und die unterbrochene Linie den Teil der Ringstruktur des Endprodukts, der R¹ und R² verbindet, wiedergibt und worin R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, oder
(E) einer Verbindung der Formel



oder eines Stereoisomers oder Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, in Gegenwart einer starken nucleophilen organischen Base, oder (F) einer Verbindung der Formel

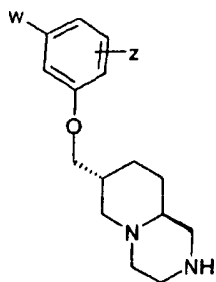


oder eines Stereoisomers oder Gemisches von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



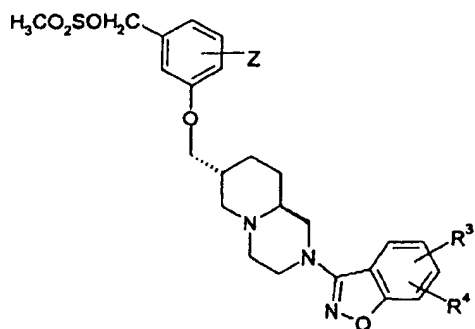
worin Z, R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind, und anschließend gegebenenfalls Umwandeln der so gebildeten Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

22. Zwischenproduktverbindung der Formel



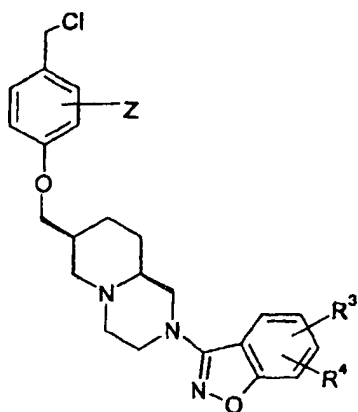
oder ein Salz, Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z und W wie in Anspruch 1 definiert sind.

23. Zwischenproduktverbindung der Formel



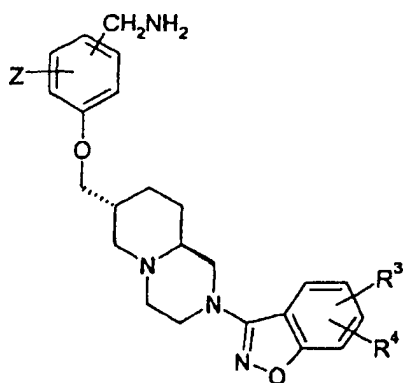
oder ein Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind.

24. Zwischenproduktverbindung der Formel



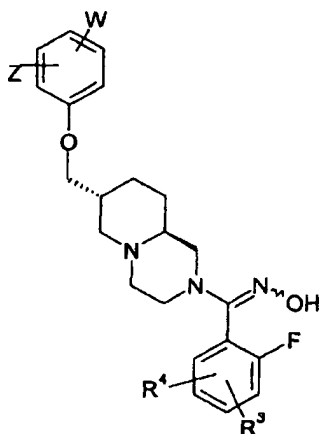
oder ein Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind.

25. Zwischenproduktverbindung der Formel



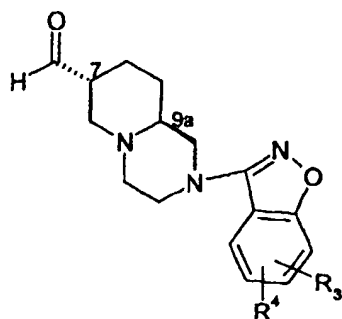
oder ein Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin Z, R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind.

26. Zwischenproduktverbindung der Formel



oder ein Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin W, R³, R⁴ und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

27. Zwischenproduktverbindung der Formel



oder ein Stereoisomer oder Gemisch von Stereoisomeren einer solchen Verbindung, worin R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind.

28. Zwischenproduktverbindung, die ausgewählt ist aus:

- (7R,9aS)-trans-7-(3-Methoxycarbonylphenoxy)methyloctahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;
- (7R,9aS)-trans-7-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyloctahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;
- (7R,9aS)-trans-7-(3-Pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;
- (7R,9aS)-trans-3-(3-Pyrrolidin-1-yl-methylphenoxy)methyloctahydrochinazolindihydrochlorid und Mineralbis-salze davon;
- (7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido-[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol;
- (7S,9aS)-trans-3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]benzoesäure-methylester;
- (7R,9aS)-trans-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]phenyl}methanol;
- (7R,9aS)-trans-{3-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]phenyl}methanolmethansulfonat;
- (7S,9aS)-cis-7-(3-Methoxycarbonylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester;
- (7S,9aS)-cis-{2-(5-(3-Hydroxymethylphenoxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl}ethylmethylcarbaminsäure-tert-butylester;
- (7S,9aS)-cis-3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxybenzoesäuremethylester;
- (7S,9aS)-cis-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]phenyl]methanol;
- (7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxybenzoesäuremethylester;
- (7S,9aS)-cis-[4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy]phenyl]methanol;
- (7S,9aS)-cis-2-Benzo[d]isoxazol-3-yl-7-(4-chlormethylphenoxy)methyloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin;
- (7S,9aS)-cis-2-{1-[2-(Benzo[d]isoxazol-3-yl-methylamino)ethyl]-6-methylpiperidin-3-yl-methoxy}benzonnitril;

(7S,9aS)-{2-[5-(2-Aminomethylphenoxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl]ethyl}benzo[d]isoxazol-3-yl-methylamin;
(7S,9aS)-cis-4-(2-Benzo[d]isoxazol-3-yloctahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methoxy)benzonnitril;
(7S,9aS)-cis-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol;
(7S,9aS)-cis-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd;
(7R,9aS)-trans-2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-carboxaldehyd;
(7R,9aS)-trans-[2-(5-Fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanol und
(7R,9aS)-trans-Methansulfonsäure-2-(5-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)octahydropyridol[1,2-a]pyrazin-7-ylester.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen