



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 311 T2 2008.04.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 537 124 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 311.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/50374**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 787 817.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/016621**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 498/04 (2006.01)**

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

C07D 311/00 (2006.01)

C07D 261/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02078322 12.08.2002 EP

(73) Patentinhaber:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ANDRES-GIL, Jose Ignacio Johnson & Joh, 45007
Toledo, ES; BARTOLOME-NEBRED, Jose
Manuel Johnson&John, Poligono Industrial 45007
Toledo, ES; ALVAREZ-ESCOBAR, Rosa Maria
Johnson&John, Poligono Industrial 45007 Toledo,
ES; BAKKER, Margaretha Henrica, 64342
Seeheim-Jugenheim, DE; MEGENS, Antonius
Adrianus Hendrikus Petrus, B-2340 Beerse, BE**

(54) Bezeichnung: **C-SUBSTITUIERTE TRIZYKLISCHE ISOXAZOLIN DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ANTI-DEPRESSIVA**

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

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

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte tricyclische Isoxazolinderivate, insbesondere tricyclische Dihydrobenzopyranoisoxazolin-, Dihydrochinolinoisoxazolin-, Dihydronaphthalinoisoxazolin- und Dihydrobenzothiopyranoisoxazolin-Derivate, die am Phenylteil der tricyclischen Gruppe durch mindestens einen über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit dem Phenylrest verknüpften Rest substituiert sind, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung als Medizin, insbesondere zur Behandlung von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen einschließlich Anorexia nervosa und Bulimie.

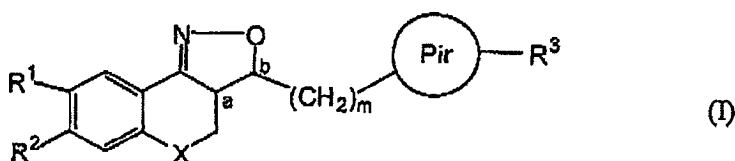
[0002] Die Erfindung betrifft auch eine neue Kombination der C-substituierten tricyclischen Isoxazolinderivate mit Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln.

[0003] Aus der EP-361577 sind Tetrahydronaphthalen- und Indanderivate mit antidepressiver Wirkung bekannt. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um typische Monoaminwiederaufnahmehemmer mit zusätzlicher antagonistischer Wirkung am α_2 -Adrenoceptor, die antidepressiv wirken, ohne sedativ zu sein.

[0004] Problematisch ist bei den Verbindungen gemäß dem Stand der Technik, daß die Verbindungen erhebliche Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erregung, erhöhte Herzfrequenz und verringerte Sexualfunktion, verursachen. Des Weiteren dauert es eine lange Zeit, insbesondere 3-4 Wochen, bevor die Reaktion einsetzt.

[0005] Zweck der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen zur Behandlung von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Schizophrenie und Körpergewichtsstörungen, insbesondere von Verbindungen, die die oben erwähnten Nachteile nicht aufweisen.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Isoxazolinderivate der allgemeinen Formel (I)



pharmazeutisch unbedenkliche Säure- und Basenadditionssalze davon, stereochemisch isomere Formen davon und N-Oxidformen davon, wobei:

X für CH_2 , N-R^7 , S oder O steht;

R^7 aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl und Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyl ausgewählt ist;

R^1 und R^2 jeweils aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, $-\text{OSO}_2\text{H}$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, Alkyloxy, Alkyloxyalkoxy, Alkyloxyalkoxyalkoxy, Tetrahydrofuranyloxy, Alkylcarbonyloxy, Alkyloxyalkylcarbonyloxy, Pyridinylcarbonyloxy, Alkylcarbonyloxyalkoxy, Alkyloxycarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkenylcarbonyloxy, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkoxy, $-\text{N-R}^{10}\text{R}^{11}$, Alkylthio, Alk und Het ausgewählt sind,

mit den Maßgaben, daß mindestens einer der Reste R^1 und R^2 aus der Gruppe bestehend aus Alk und Het ausgewählt ist und der Het-Rest über eine C-C-Bindung an den anellierten Phenylring gebunden ist;

Alk für Cyano, CN-OH, CN-Oxyalkyl, Alkyl, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkoxyalkyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxyalkyl, Alkyloxycarbonylalkyl, Ar-Alkyl, Ar-Carbonylalkyl, Ar-Oxyalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, Mono- oder Di(alkylcarbonyl)aminoalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonylalkyl, Het-Alkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Alkyloxyalkylcarbonyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl, Ar-Carbonyl und Ar-Oxycarbonyl steht;

Ar für gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Alkyl-, Formyl-, Alkyloxy- oder Aminoreste substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; Het für einen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Het¹, Het² und Het³ steht;

Het¹ für einen aliphatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl, Dioxolyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Dioxyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl und Tetrahydrofuryl steht;

Het² für einen teilaromatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus 2H-Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl und Pyrazolinyl steht;

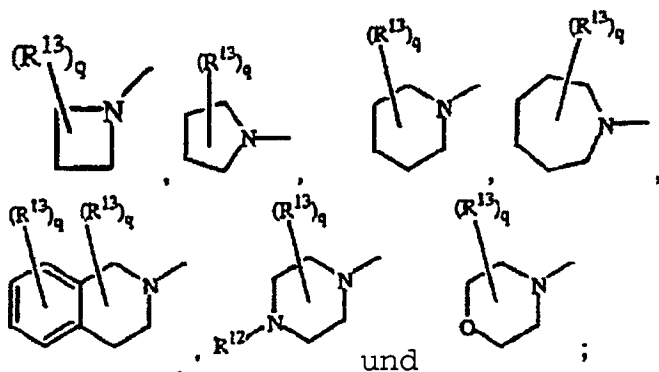
Het³ für einen aromatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl oder einen aromatischen bicyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Chinolinyl, Chinoxalinyll, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl,

Benzisothiazolyl, Benzofuranyl und Benzothienyl steht;

wobei jeder Het¹-, Het²- und Het³-Rest gegebenenfalls an einem Kohlenstoff- oder Heteroatom durch Halogen, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Formyl, Alkylcarbonyl oder Pyridinyl substituiert sein kann;

R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Pyrrolidinylalkyl, Piperidinylalkyl, Homopiperidinylalkyl, Piperazinylalkyl, Morpholinylalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Ar-Carbonyl, Pyridinylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl, Mono- oder Di(Ar)aminocarbonyl, Mono- oder Di(alkyloxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, Pyrrolidinylcarbonyl, Aminoiminomethyl, Alkylaminoiminomethyl, N-Benzylpiperazinyliminomethyl, Alkylsulfonyl und Ar-Sulfonyl ausgewählt sind; oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem N einen einwertigen Rest aus der Gruppe bestehend aus



bilden können, wobei:

R¹² aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Ar-Alkenyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Alkyloxyalkylcarbonyl und Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl ausgewählt ist;

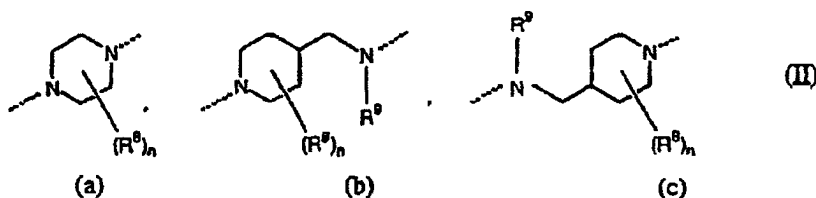
wobei jeder Ring gegebenenfalls mit q Resten R¹³ substituiert ist, wobei jeder Rest unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Oxo, Ar, Ar-Alkyl, Ar-Alkenyl und Alkyloxycarbonyl ausgewählt ist und q für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 6 steht; oder

R¹ und R² gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R¹-R²- aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂- und -CH=CH-CH=CH bilden können;

a und b Asymmetriezentren sind;

(CH₂)_m für eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit m Kohlenstoffatomen steht, wobei m für eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 4 steht;

Pir für einen Rest gemäß einer der Formeln (IIa), (IIb) oder (IIc)



steht, der gegebenenfalls durch n Reste R⁸ substituiert ist, wobei

R⁸ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Halogen und Alkyl ausgewählt ist;

n für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 5 steht;

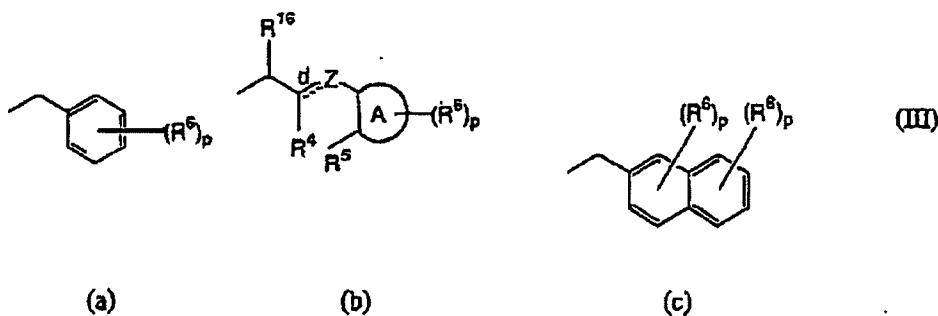
R⁹ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Formyl ausgewählt ist;

R³ gemeinsam mit einer gegebenenfalls substituierten und teilweise oder vollständig hydrierten Kohlenwasserstoffkette mit einer Länge von 1-6 Atomen für ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches homocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem steht, welches an den Pir-Rest gebunden ist und ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe bestehend aus O, N und S enthalten kann;

Alkyl für einen geraden oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert ist; und Alkenyl für einen geraden oder verzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit einer oder mehreren Doppelbindungen steht, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert ist.

[0007] Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I), pharmazeutisch unbedenkliche Säure- oder Basenadditionssalze davon, stereochemisch isomere Formen davon und die N-Oxidform davon, wo-

bei R³ für einen Rest gemäß einer der Formeln (IIIa), (IIIb) oder (IIIc)



steht, wobei:

d für eine Einfachbindung steht, wenn Z für einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -C(=N-OH)-, -CH(Alkyl)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -NH- und -SH- steht; oder d für eine Doppelbindung steht, wenn Z für einen dreiwertigen Rest der Formel =CH- oder =C(Alkyl)- steht;

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen homocyclischen oder heterocyclischen Ring aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Furanyl, Oxadiazolyl und Isoxazolyl steht;

p für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 6 steht;

R⁴ für Alkyl steht;

R⁵ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Biphenyl, Halogen und Cyano ausgewählt ist; oder R⁴ und R⁵ gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R⁴-R⁵- aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, =CH-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -NH-, =N-, -S-, -CH₂N(-Alkyl)-, -N(-Alkyl)CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH=N-, -N=CH-, -CH₂O- and -OCH₂- bilden können;

R⁶ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Halogen, Carboxyl, Alkyl, Ar, Alkyloxy, Ar-Oxy, Alkylcarbonyloxy, Alkyloxycarbonyl, Alkylthio, Mono- und Di(alkyl)amino, Alkylcarbonylamino, Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyl, Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyloxy und Mono- und Di(alkyl)aminoalkyloxy ausgewählt ist; oder

zwei vicinale Reste R⁶ gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R⁶-R⁶- aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-N=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=O)-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bilden können und

R¹⁶ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar und Ar-Alkyl.

[0008] Vorzugsweise betrifft die Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säuren- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon und die N-Oxidform davon, wobei X = 0; m = 1; Pir für einen Rest der Formel (IIa) mit n = 0 steht; R³ für einen Rest der Formel (IIIb) steht, wobei d für eine Doppelbindung steht und Z für einen dreiwertigen Rest der Formel =CH- steht, A für einen Phenylring steht, R⁴ für Alkyl steht, R⁵ und R¹⁶ jeweils für Wasserstoff stehen, R⁶ für Wasserstoff oder Halogen steht und p = 1.

[0009] Besonders bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säuren- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon und die N-Oxidform davon, wobei mindestens einer der Reste R¹ und R² aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkyloxy substituiertem Cyano; Alkyl; Hydroxyalkyl; Aminoalkyl; Alkyloxyalkyl; Alkyloxyalkyloxyalkyl; Alkylcarbonyloxyalkyl; Ar-Oxyalkyl; Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, wobei die Alkylreste gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind; Mono- oder Di(alkylcarbonyl)aminoalkyl; Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl; Piperidinylalkyl; Morpholinylalkyl und gegebenenfalls durch Alkylcarbonyl substituiertem Thienyl ausgewählt ist.

[0010] Ganz besonders bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen mit den folgenden Namen:

- 8-Methoxy-7-methyl-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol;
- {8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno-[4,3-c]isoxazol-7-yl}-methanol;
- 7-Methoxymethyl-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol;
- 8-Methoxy-7-(2-methoxy-ethoxymethoxymethyl)-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-

dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol;

–

Essigsäure-8-methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenylallyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethylester;

– 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-7-phenoxyethyl-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol;

–

2-(Methyl-{3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethyl}-amino)-ethanol;

– 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-7-morpholin-4-ylmethyl-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol;

– 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbaldehydoxim;

– 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbaldehyd-O-methyl-oxim;

– 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbonitril;

– N-{3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethyl}-acetamid;

– 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbonsäureethylamid;

–

1-(5-{8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-yl}-thiophen-2-yl)-ethanon.

[0011] Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung steht Alkyl für gerad- oder verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, Hexyl; oder für cyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 3-6 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Alkylreste können gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert sein, zum Beispiel Polyhalogenalkyl, insbesondere Difluormethyl- und Trifluormethyl.

[0012] Im Rahmen der vorliegenden Anwendung steht Halogen generell für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0013] Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung steht Alkenyl für einen gerad- oder verzweigt-kettigen ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit einer oder mehreren Doppelbindungen, beispielsweise Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl und 1,3-Butandienyl. Alkenylreste können gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert sein, zum Beispiel Hydroxyethenyl.

[0014] Die Definition der pharmazeutisch unbedenklichen Salze umfaßt die therapeutisch wirksamen nichttoxischen Säureadditionssalzformen, die die Verbindungen der Formel (I) zu bilden vermögen. Die Salze sind durch Behandlung der Basenform der Verbindungen der Formel (I) mit geeigneten Säuren, zum Beispiel anorganischen Säuren, zum Beispiel Halogenwasserstoffsäure, insbesondere Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure; organischen Säuren, zum Beispiel Essigsäure, Hydroxyessigsäure, Propansäure, Milchsäure, Bromstraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure und Pamoasäure, erhältlich.

[0015] Die Verbindungen der Formel (I), die ein azides Proton enthalten, können auch durch Behandlung mit geeigneten organischen und anorganischen Basen in ihre nichttoxischen Metall- oder Aminadditionssalzformen umgewandelt werden. Beispiele für geeignete Basensalzformen sind die Ammoniumsalze, die Alkali- und Erdalkalimetallsalze, insbesondere Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze, Salze mit organischen Basen, zum Beispiel die Benzathinsalze, N-Methyl-d-glucaminsalze, Hybraminsalze und Salze mit Aminosäuren, zum Beispiel Arginin und Lysin.

[0016] Umgekehrt können die Salzformen durch Behandlung mit einer geeigneten Base oder Säure in die freien Formen umgewandelt werden.

[0017] Der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung verwendete Begriff Additionssalz umfaßt auch die Solvate, die die Verbindungen der Formel (I) sowie die Salze davon zu bilden vermögen. Beispiele für derartige

Solvate sind Hydrate und Alkoholate.

[0018] Die N-Oxidformen der Verbindungen der Formel (I) umfassen im Rahmen der vorliegenden Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel (I), in denen ein oder mehrere Stickstoffatome zum sogenannten N-Oxid oxidiert sind, insbesondere diejenigen N-Oxide, in denen ein oder mehrere Stickstoffatome des Piperazinyl-rests N-oxidiert sind.

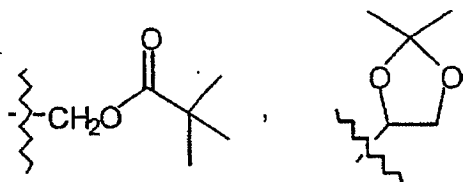
[0019] Unter dem im vorhergehenden verwendeten Begriff "stereochemisch isomere Formen" sind alle möglichen isomeren Formen, die die Verbindungen der Formel (I) besitzen können, zu verstehen. Sofern nicht anders angegeben, bezeichnet die chemische Bezeichnung von Verbindungen das Gemisch aller möglichen stereochemisch isomeren Formen, wobei diese Gemische alle Diastereomere und Enantiomere der zugrundeliegenden Molekülstruktur enthalten. Insbesondere können stereogene Zentren R- oder S-Konfiguration aufweisen; Substituenten an zweiwertigen cyclischen (teilweise) gesättigten Resten können cis- oder trans-Konfiguration aufweisen. Verbindungen mit Doppelbindungen können an der Doppelbindung E- oder Z-Stereochemie aufweisen. Stereochemisch isomere Formen der Verbindungen der Formel (I) sollen selbstverständlich in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen.

[0020] Bei Vorliegen von zwei stereogenen Zentren mit bekannter absoluter Konfiguration in einem Molekül ordnet man gemäß CAS-Nomenklaturkonventionen dem chiralen Zentrum mit der niedrigsten Nummer, dem Referenzzentrum, den Deskriptor R oder S (auf der Basis der Cahn-Ingold-Prelog-Sequenzregeln) zu. Die Konfiguration des zweiten stereogenen Zentrums wird mit den relativen Deskriptoren $[R^*, R^*]$ oder $[R^*, S^*]$ angegeben, wobei R^* immer als das Referenzzentrum definiert ist und $[R^*, R^*]$ Zentren mit der gleichen Chiralität und $[R^*, S^*]$ Zentren mit verschiedener Chiralität bezeichnet. Wenn zum Beispiel das chirale Zentrum mit der niedrigsten Nummer im Molekül S-Konfiguration aufweist und das zweite Zentrum R ist, würde der Stereodeskriptor als S $[R^*, S^*]$ angegeben. Bei Verwendung von "α" und "β" liegt der Substituent mit der höchsten Priorität an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom in dem Ringsystem mit der niedrigsten Ringnummer willkürlich immer in der "α"-Position der durch das Ringsystem bestimmten Mittelebene. Die Position des Substituenten mit der höchsten Priorität an dem anderen asymmetrischen Kohlenstoffatom im Ringsystem (Wasserstoffatom in Verbindungen der Formel (I)) relativ zur Position des Substituenten mit höchster Priorität am Referenzatom wird mit "α" bezeichnet, wenn es sich auf der gleichen Seite der durch das Ringsystem bestimmten Mittelebene befindet, oder mit "β", wenn es sich auf der anderen Seite der durch das Ringsystem bestimmten Mittelebene befindet.

[0021] Verbindungen der Formel (I) und einige der Zwischenverbindungen weisen mindestens zwei stereogene Zentren in ihrer Struktur auf, die in Formel (I) mit a bzw. b bezeichnet sind. Die Konfiguration dieser beiden asymmetrischen Zentren a und b ist aufgrund der für die Synthese des tricyclischen Systems beschrittenen Syntheseroute vorbestimmt, so daß die relative Konfiguration des Zentrums a S^* und die des Zentrums b R^* ist.

[0022] Die Erfindung umfaßt außerdem Derivatverbindungen (die gewöhnlich als "Prodrugs" bezeichnet werden) der pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen, die in vivo zu den erfindungsgemäßen Verbindungen abgebaut werden. Prodrugs haben in der Regel (aber nicht immer) eine geringere Wirksamkeit am Zielrezeptor als die Verbindungen, zu denen sie abgebaut werden. Prodrugs sind von besonderem Wert, wenn die gewünschte Verbindung chemische oder physikalische Eigenschaften aufweist, die ihre Verabreichung schwierig oder ineffizient machen. So kann die gewünschte Verbindung zum Beispiel nur schlecht löslich sein, schlecht über das Schleimhautepithel transportiert werden oder eine unerwünscht kurze Plasmahalbwertszeit aufweisen. Eine weitere Erörterung von Prodrugs findet sich in Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, S. 112-176, und Drugs, 1985, 29, S. 455-473.

[0023] Prodrugformen der pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen sind im allgemeinen Verbindungen der Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomere Formen davon und N-Oxidform davon mit einer versetzten oder amidierten Säuregruppe. Zu derartigen veresterten Säuregruppen gehören Gruppen der Formel $-COOR^x$, wobei R^x für C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder eine der folgenden Gruppen steht:



[0024] Zu den amidierten Gruppen gehören Gruppen der Formel $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, worin R^y für H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, und R^z für $-\text{OH}$, H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht.

[0025] Erfindungsgemäße Verbindungen mit einer Aminogruppe können mit einem Keton oder einem Aldehyd wie Formaldehyd zu einer Mannich-Base derivatisiert werden. Diese Base wird in wäßriger Lösung mit einer Kinetik erster Ordnung hydrolysiert.

[0026] Die bei den nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I) können in Form von racemischen Gemischen von Enantiomeren hergestellt werden, welche nach an sich bekannten Trennmethoden voneinander getrennt werden können. Die racemischen Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung mit einer geeigneten chiralen Säure in die entsprechenden diastereomeren Salzformen umgewandelt werden. Die diastereomeren Salzformen werden danach getrennt, beispielsweise durch selektive oder fraktionierte Kristallisation, wonach die Enantiomere daraus mit Alkali freigesetzt werden. Man kann die enantiomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) aber auch mittels Flüssigkeitschromatographie unter Verwendung einer chiralen stationären Phase trennen. Die reinen stereochemisch isomeren Formen sind auch aus den entsprechenden reinen stereochemisch isomeren Formen der entsprechenden Ausgangsstoffe erhältlich, vorausgesetzt, daß die Reaktion stereospezifisch verläuft. Ist ein spezielles Stereoisomer gewünscht, so wird diese Verbindung vorzugsweise nach stereospezifischen Herstellungsverfahren synthetisiert. Bei diesen Verfahren kommen vorzugsweise enantiomerenreine Ausgangsstoffe zum Einsatz.

[0027] Es wurde überraschenderweise gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere Verbindungen der Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon, und N-Oxidform davon, als selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (5-HT-Wiederaufnahmehemmer) und zusätzlich als α_2 -Adrenoceptorantagonisten wirken und eine starke antidepressive und/oder anxiolytische Wirkung und/oder antipsychotische und/oder körperrgewichtskontrollierende Wirkung aufweisen, ohne sedativ zu sein. Außerdem sind erfindungsgemäße Verbindungen angesichts ihrer Wirkung als selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (5-HT-Wiederaufnahmehemmer) sowie als α_2 -Adrenoceptorantagonist auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten geeignet, bei denen eine der Wirkungen alleine oder die Kombination der Wirkungen von therapeutischem Nutzen sein könnte. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen möglicherweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe der folgenden Krankheiten:

- Erkrankungen des zentralen Nervensystems einschließlich:
- affektiver Psychosen einschließlich schwerer Depression, Depression mit oder ohne psychotische Merkmale, katatonische Merkmale, melancholische Merkmale, atypische Merkmale mit postpartalem Beginn und im Fall von wiederkehrenden Episoden mit oder ohne saisonales Muster, Dysthymie, manisch-depressiver Psychose I, manischdepressiver Psychose II, Cyclothymie, wiederkehrender kurzer Depression, gemischter affektiver Störung, nicht anderweitig spezifizierter manisch-depressiver Psychose, affektiver Psychose aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands, substanzinduzierter affektiver Psychose, nicht anderweitig spezifizierter affektiver Psychose, saisonaler affektiver Störung und prämenstrualen Dysphorien.
- Angstneurosen einschließlich Panikanfällen Agoraphobie, Panikerkrankung ohne Agoraphobie, Agoraphobie ohne Vorgeschichte von Panikerkrankung, spezifischer Phobie, sozialer Phobie, Zwangsneurose, posttraumatischer Streßerkrankung, akuter Streßerkrankung, generalisierter Angstneurose, Angstneurose aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands, substanzinduzierter Angstneurose und nicht anderweitig spezifizierter Angstneurose.
- Streßbedingten Erkrankungen, die mit Depression und/oder Angst assoziiert sind, einschließlich akuter Streßreaktion, Anpassungserkrankungen (kurze depressive Reaktion, längere depressive Reaktion, gemischte ängstliche und depressive Reaktion, Anpassungserkrankung mit vorwiegender Störung anderer Emotionen, Anpassungserkrankung mit vorwiegender Verhaltensstörung, Anpassungserkrankung mit gemischter Störung von Emotionen und Verhalten, Anpassungserkrankungen mit anderen spezifischen vorwiegenden Symptomen) und anderer Reaktionen auf schweren Streß.
- Demenz, Gedächtnisstörungen und Denkstörungen, die nicht anderweitig spezifiziert sind, insbesondere durch degenerative Erkrankungen, Läsionen, Trauma, Infektionen, Gefäßerkrankungen, Toxine, Anoxie, Vitaminmangel oder endokrine Erkrankungen verursachte Demenz, oder durch Alkohol oder andere Ursachen von Thiaminmangel verursachte Gedächtnisstörungen, bilaterale Schädigung der Temporallappen aufgrund von Herpes simplex-Enzephalitis und einer anderen limbischen Enzephalitis, Nervenverlust als Folge von Anoxie/Hypoglykämie, schweren Konvulsionen und Chirurgie, degenerative Erkrankungen, Gefäßerkrankungen oder Pathologie um den III. Ventrikel.
- Denkstörungen aufgrund einer von anderen medizinischen Zuständen herrührenden Beeinträchtigung des Denkvermögens.

- Persönlichkeitsstörungen einschließlich paranoider Persönlichkeitsstörung, schizoider Persönlichkeitsstörung, schizotypischer Persönlichkeitsstörung, antisozialer Persönlichkeitsstörung, Borderline-Persönlichkeitsstörung, histrionischer Persönlichkeitsstörung, narzißtischer Persönlichkeitsstörung, ängstlich-vermeidender Persönlichkeitsstörung, abhängiger Persönlichkeitsstörung, zwanghafter Persönlichkeitsstörung und nicht anderweitig spezifizierter Persönlichkeitsstörung.
- Von verschiedenen Ursachen herrührende schizoaffektive Störungen einschließlich schizoaffektiver Störungen des manischen Typs, des depressiven Typs, des gemischten Typs, paranoider, disorganisierter, katonischer, undifferenzierter und residueller Schizophrenie, schizophreniformer Störungen, schizoaffektiver Störung, Paranoia, kurzer psychotischer Störung, gemeinsamer psychotischer Störung, substanzinduzierter psychotischer Störung und nicht anderweitig spezifizierter psychotischer Störung.
- Akinesie, Syndromen mit Akinesie/Versteifung, Dyskinesie- und Medikationsinduzierte Parkinson-Krankheit, Gilles-de-la-Tourettes-Syndrom und Symptomen davon, Tremor, Chorea, Myoclonus, Ticks und Dystonie.
- Hyperkinetisches Syndrom (Attentiondeficit/hyperactivity disorder, ADHD).
- Parkinson-Krankheit, arzneimittelinduzierte Parkinson-Krankheit, postencephalitisches Parkinson-Krankheit, progressive supranukleäre Lähmung, multiple Systematrophie, corticobasale Degeneration, Parkinson-ALS-Demenzkomplex und Basalganglienverkalkung.
- Frühe oder späte Demenz vom Alzheimer-Typ, mit Niedergeschlagenheit.
- Verhaltensstörungen und Benehmensstörungen bei Demenz und den geistig Zurückgebliebenen einschließlich Ruhelosigkeit und Erregung.
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen.
- Down-Syndrom.
- Akathisie.
- Eßstörungen einschließlich Anorexia nervosa, atypischer Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, atypischer Bulimia nervosa, mit anderen psychologischen Störungen assoziiertes übermäßiges Essen, mit anderen psychologischen Störungen assoziiertes Erbrechen und nicht spezifizierte Eßstörungen.
- Aids-assoziierte Demenz.
- Chronische Schmerzen einschließlich neuropathischer Schmerzen, entzündlicher Schmerzen, Krebschmerzen und postoperativer Schmerzen nach Chirurgie einschließlich Dentalchirurgie. Diese Indikationen können auch akute Schmerzen, Skelettmuskelschmerzen, Schmerzen im unteren Rückenbereich, Schmerzen in den oberen Extremitäten, fibromyalgische und myofasciale Schmerzsyndrome, orofasciale Schmerzen, Bauchschmerzen, Phantomschmerzen, Trigeminusneuralgie und atypische Trigeminusneuralgie, Nervenwurzelschäden und Arachnoiditis, geriatrische Schmerzen, zentrale Schmerzen und Entzündungsschmerzen einschließen.
- Neurodegenerative Erkrankungen einschließlich Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Creutzfeld-Jacob-Krankheit, Pick-Krankheit, demyelinisierenden Erkrankungen wie Multipler Sklerose und ALS, anderer Neuropathien und Neuralgie, Multipler Sklerose, amyotrophischer Lateralsklerose, Schlaganfall und Schädeltrauma.
- Suchterkrankungen einschließlich:
 - Substanzabhängigkeit oder -mißbrauch mit oder ohne physiologische Abhängigkeit, insbesondere wenn es sich bei der Substanz um Alkohol, Amphetamine, amphetaminähnliche Substanzen, Koffein, Cannabis, Kokain, Halluzinogene, Inhalierstoffe, Nicotin, Opioide, Phencyclidin, phencyclidinähnliche Verbindungen, Sedativa/Hypnotika, Benzodiazepine und/oder andere Substanzen handelt, insbesondere zur Behandlung von Entzug der obigen Substanzen und Alkoholentzugsdelirium.
 - Affektiver Psychosen, insbesondere induziert durch Alkohol, Amphetamine, Koffein, Cannabis, Kokain, Halluzinogene, Inhalierstoffe, Nicotin, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika und anderen Substanzen.
 - Angstneurosen, insbesondere induziert durch Alkohol, Amphetamine, Koffein, Cannabis, Kokain, Halluzinogene, Inhalierstoffe, Nicotin, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika und anderen Substanzen, und Anpassungsstörungen mit Angst.
- Raucherentwöhnung.
- Körpergewichtskontrolle einschließlich Obesitas.
- Schlafstörungen einschließlich:
 - Dyssomnien und/oder Parasomnien als primären Schlafstörungen, mit einer anderen mentalen Störung in Zusammenhang stehenden Schlafstörungen, Schlafstörungen aufgrund eines allgemeinmedizinischen Zustands und substanzinduzierter Schlafstörung.
 - Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus.
 - Verbesserung der Schlafqualität.
- Sexuelle Dysfunktion einschließlich Störungen des Sexualtriebs, Störungen der sexuellen Erregung,

[0028] Orgasmusstörungen, sexueller Schmerzstörungen, sexueller Dysfunktion aufgrund eines allgemeinen medizinischen Zustands, substanzinduzierter sexueller Dysfunktion und nicht anderweitig spezifizierter sexueller Dysfunktion.

[0029] Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch Verbindungen der Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon, die N-Oxidform davon sowie die Prodrugs davon zur Verwendung als Medizin, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen.

[0030] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen entweder eine der Wirkungen (Wirkung als selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (5-HT-Wiederaufnahmehemmer und α_2 -Adrenoceptorantagonist) alleine oder die Kombination der Wirkungen von therapeutischem Wert sein kann, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörung, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen, bei dem man einem Menschen, der einer derartigen Verabreichung bedarf, eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, insbesondere gemäß Formel (I), der pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, der stereochemisch isomeren Formen davon, der N-Oxidform davon sowie den Prodrugs davon verabreicht.

[0031] Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, insbesondere einer Verbindung gemäß Formel (I), der pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, der stereochemisch isomeren Formen davon, und der N-Oxidform davon oder eines Prodrugs gemäß obiger Definition.

[0032] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen gemäß Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon, und die N-Oxidform davon und die Prodrugs oder eine beliebige Untergruppe davon können als verschiedene pharmazeutische Darreichungsformen formuliert werden. Als geeignete Zusammensetzungen seien alle Zusammensetzungen genannt, die üblicherweise zur systemischen Verabreichung von Arzneistoffen verwendet werden. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen vereinigt man eine wirksame Menge der jeweiligen Verbindung, gegebenenfalls in Additionssalzform, als Wirkstoff in Form einer innigen Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger, der je nach der zur Verabreichung gewünschten Darreichungsform verschiedene Formen annehmen kann. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen wünschenswerterweise in Einzeldosisform vor, die insbesondere zur oralen, rektalen oder perkutanen Verabreichung oder zur Verabreichung durch parenterale Injektion oder durch Inhalation geeignet ist. Zum Beispiel kann man bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosisform bei oralen flüssigen Zubereitungen wie Suspensionen, Sirupen, Elixieren, Emulsionen und Lösungen alle üblichen pharmazeutischen Medien verwenden, wie beispielsweise Wasser, Glykole, Öle, Alkohole und dergleichen; und im Fall von Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten feste Träger wie Stärken, Zucker, Kaolin, Verdünnungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen. Aufgrund ihrer leichten Verabreichbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosisform dar, wobei man natürlich feste Träger verwendet. Für parenterale Zusammensetzungen besteht der Träger in der Regel zumindest größtenteils aus sterilem Wasser, wengleich auch andere Bestandteile zum Beispiel zur Förderung der Löslichkeit, mitverwendet werden können. Es können zum Beispiel Injektionslösungen hergestellt werden, in denen der Träger aus Kochsalzlösung, Glukoselösung oder einer Mischung von Kochsalz- und Glukoselösung besteht. Es können auch Injektionssuspensionen hergestellt werden, wobei geeignete flüssige Träger, Suspendiermittel und dergleichen eingesetzt werden können. Eingeschlossen sind auch feste Zubereitungen, die kurz vor der Verwendung in flüssige Zubereitungen umzuwandeln sind. Bei den zur perkutanen Verabreichung geeigneten Zusammensetzungen enthält der Träger gegebenenfalls ein Penetriermittel und/oder ein geeignetes Netzmittel, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Zusatzstoffen jeglicher Art in kleineren Mengen, wobei diese Zusatzstoffe keine wesentliche schädigende Wirkung auf die Haut ausüben. Die Zusatzstoffe können die Aufbringung auf die Haut erleichtern und/oder für die Herstellung der gewünschten Zusammensetzungen von Nutzen sein. Diese Zusammensetzungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. als Transdermalpflaster, Direktauftrag oder Salbe.

[0033] Zwecks einfacher Verabreichung und einheitlicher Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die obigen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Dosisform zu formulieren. Unter Dosisform sind hier physikalisch diskrete Einheiten zu verstehen, die sich als Einzeldosen eignen, wobei jede Einheit eine vor-

bestimmte Wirkstoffmenge enthält, die so berechnet ist, daß in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispiele für derartige Dosiseinheitsformen sind Tabletten (einschließlich Tabletten mit Bruchhülle oder Dragees), Kapseln, Pillen, Pulverpäckchen, Oblaten, Zäpfchen, Injektionslösungen, Injektionssuspensionen und dergleichen sowie deren getrennt vorliegende Vielfache.

[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich möglicherweise auch als Zusatzbehandlung und/oder -prophylaxe bei den oben aufgeführten Krankheiten in Kombination mit einer beliebigen Kombination von Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und/oder Anti-Parkinson-Mitteln, die gegenwärtig erhältlich sind, sich in der Entwicklung befinden oder in Zukunft erhältlich sein werden, zur Verbesserung der Wirksamkeit und/oder des Einsetzens der Wirkung. Dies wird anhand von Nagetiermodellen beurteilt, bei denen sich Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und/oder Anti-Parkinson-Mittel als wirksam erweisen. Zum Beispiel werden Verbindungen in Kombination mit Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und/oder Anti-Parkinson-Mitteln hinsichtlich der Abschwächung von streßinduzierter Hyperthermie beurteilt.

[0035] Die Erfindung betrifft daher auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen gemäß Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon, und die N-Oxidform davon und die Prodrugs und eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln.

[0036] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Wirksamkeit und/oder des Einsetzens der Wirkung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörung, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen.

[0037] Des weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörung, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen, wobei man bei der Behandlung eine erfindungsgemäße Verbindung und eine oder mehrere andere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht.

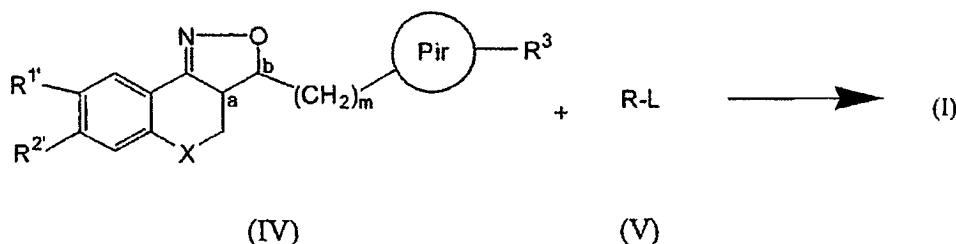
[0038] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst und Körpergewichtsstörungen, wobei man bei der Behandlung eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln und eine Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-7 gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht.

[0039] Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine erfindungsgemäße Verbindung, insbesondere die Verbindungen gemäß Formel (I), die pharmazeutisch unbedenklichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, die stereochemisch isomeren Formen davon und die N-Oxidform davon, und die Prodrugs oder eine beliebige Untergruppe davon und eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln und einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger vermischt.

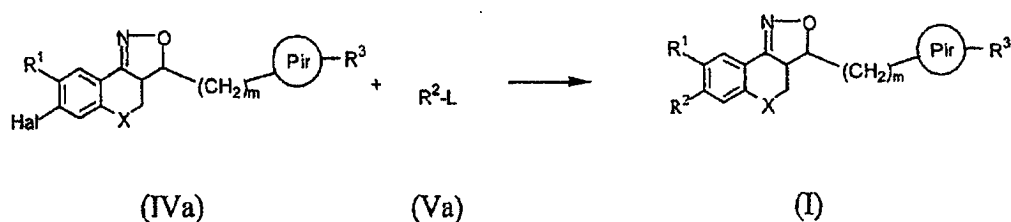
[0040] Die Wirkung der in Rede stehenden Verbindungen als α_2 -Adrenoceptorantagonist und Serotoninwiederaufnahmehemmer (5-HT-Wiederaufnahmehemmer) kann anhand von invitro-Studien zur Rezeptor- und Neurotransmitter-Transporter-Bindung und Signalübertragung beurteilt werden. Als Anhaltspunkte für die zentrale Penetration und Wirksamkeit bezüglich der Blockierung der α_2 -Adrenoceptoren bzw. Serotonintransporter kann man den ex-vivo-Belegtheitsgrad des α_2 -Adrenoceptors bzw. des Serotonintransporters verwenden. Als Anhaltspunkte für den α_2 -Adrenoceptorantagonismus in vivo kann man die Umkehr des Verlusts des Stellreflexes, den man bei Ratten nach subkutaner Injektion oder oraler Dosierung der Verbindung vor intravenöser Verabreichung von Medetomidin an Ratten beobachtet, verwendet werden (Medetomidin-Test). Als Anhaltspunkte für Hemmwirkung auf die Serotoninwiederaufnahme (5-HAT-Wiederaufnahme) kann man die Hemmung von Kopfschmerzen und Erregung bei Ratten, die nach subkutaner Injektion oder oraler Dosierung der Verbindung vor subkutaner Verabreichung von p-Chloramphetamin bei Ratten beobachtet wird, verwenden (pCA-Test).

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können im allgemeinen durch eine Abfolge von Schritten hergestellt werden, welche dem Fachmann bekannt sind.

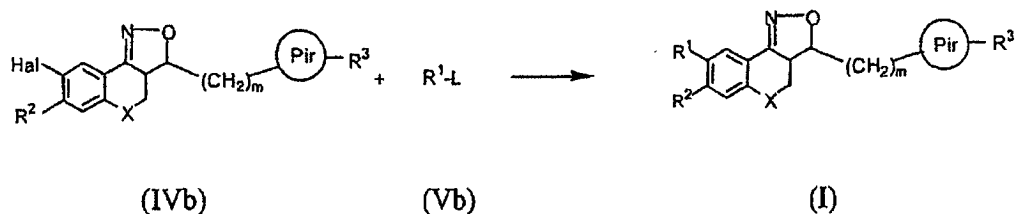
[0042] Insbesondere können die Verbindungen gemäß Formel (I) durch eine Reaktion (die im allgemeinen als nukleophile aromatische Substitutionsreaktion bezeichnet wird) an einer Zwischenverbindung gemäß Formel (IV) mit einer Zwischenverbindung gemäß (V) hergestellt werden,



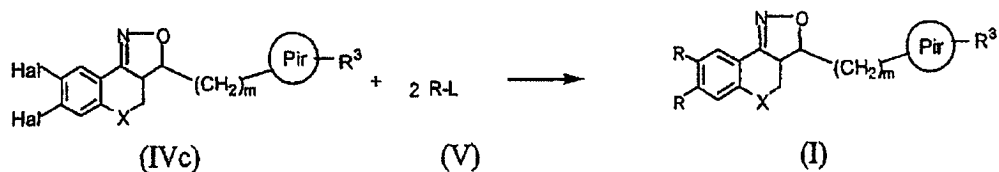
wobei alle Variablen die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) besitzen, R für R¹ oder R² steht, L für eine geeignete Abgangsgruppe steht, R¹ und R² gleich R¹ bzw. R² sind, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R¹ und R² für ein Halogen steht. Eine derartige Reaktion kann auch entweder als



oder als



oder als



wobei R für R¹ und/oder R² stehen kann, Hal für ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Iod steht und L für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Amino oder Sulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy, steht, formuliert werden.

[0043] Die obigen Reaktionen eignen sich besonders gut zur Einführung eines Alkylrests unter Verwendung z.B. eines Alkylhalogenids (Schema 1, Reaktion (a)) oder zur Einführung eines Formylrests unter Verwendung von N,N'-Dimethylformamid (Schema 1, Reaktion (b)). Die Reaktionen können in Gegenwart eines Alkylolithiumderivats, wie n-Butyllithium, unter Inertatmosphäre und in einem trockenen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei niedrigen Temperaturen im Bereich zwischen -78 und 0°C durchgeführt werden, was die Endverbindung gemäß Formel (I) ergibt.

[0044] Zur Einführung eines Phenylrests (Schema 1, Reaktion (m)) kann man eine Kopplungsreaktion vom Suzuki-Typ durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IVa) mit einer Boronsäure in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Pd(PPh₃)₄ oder Pd₂(dba)₃, einer Base, zum Beispiel K₂CO₃, Na₂CO₃, CsCO₃ oder Kali-

um-tert-butoxid, eines Phosphins, wie PPh_3 oder PBU_3 , unter Inertatmosphäre und in einem geeigneten desoxygenierten Lösungsmittel, wie Toluol, Dioxan, Wasser, einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder einer Mischung davon, im allgemeinen bei Temperaturen im Bereich zwischen 50 und 100°C, verwenden.

[0045] Zur Einführung eines substituierten Aminocarbonylrests (Schema 1, Reaktion (1)) kann man eine Verbindung gemäß Formel (IVa) in Gegenwart eines Alkylolithiumderivats, wie n-Butyllithium, unter Inertatmosphäre und in einem trockenen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei niedrigen Temperaturen im Bereich zwischen -78 und 0°C, mit einem Isocyanat umsetzen.

[0046] Die Substituenten R^1 und R^2 können nach an sich gut bekannten Methoden, wie zum Beispiel Reduktion, Substitution, Acylierung, Mitsunobu-Reaktion oder reduktive Aminierung, verändert oder ineinander umgewandelt werden. Als Beispiel ist eine Reihe derartiger Reaktionen in nachstehendem Schema 1 für eine Zwischenverbindung gemäß Formel (IVa) gezeigt. Natürlich können die gezeigten Reaktionen auch an Verbindungen gemäß Formel (IVb) oder Formel (IVc) durchgeführt werden. Zwecks leichterem Lesen ist in Schema 1 nur der Phenylteil der Verbindung gemäß Formel (IVa) gezeigt.

[0047] So kann man beispielsweise eine Reduktion einer Aldehydverbindung (Reaktion (c)) in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, zum Beispiel Borhydrid in einem geeigneten unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder einer Mischung davon, durchführen, im allgemeinen bei Raumtemperatur.

[0048] Eine Etherverbindung kann durch eine O-Alkylierungsreaktion an der Alkoholverbindung unter Verwendung z.B. eines Alkylhalogenid hergestellt werden (Reaktion (d)). Die Reaktion kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, durchgeführt werden. Zweckmäßige Reaktions Temperaturen liegen im Bereich zwischen 0°C und Raumtemperatur. Alternativ dazu kann man zur Einführung eines Alkyloxyalkylrests oder eines Alkyloxyalkyloxyalkylrests anstelle von Alkylhalogenid auch Alkyloxyalkylhalogenid oder Alkyloxyalkyloxyalkylhalogenid verwenden.

[0049] Alternativ dazu kann man eine Alkoholverbindung mit einem Acylierungsmittel, wie einem Säureanhydrid oder einem Acylhalogenid umsetzen (Reaktion (e)). Die Reaktion kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrahydrofuran und in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder sogar ohne Lösungsmittel, wobei man statt dessen einen Überschuss an Base als Lösungsmittel verwendet, bei Temperaturen im Bereich zwischen 0°C und Raumtemperatur durchgeführt werden.

[0050] Alternativ dazu kann man eine Alkoholverbindung mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Alkohol umsetzen (Mitsunobu-Reaktion, Reaktion (f)). Diese Reaktion kann in Gegenwart eines Phosphins, wie Triphenylphosphin, und eines Azodicarboxylat-Derivats wie Diethylazodicarboxylat oder Dimethylazodicarboxylat, unter Inertatmosphäre und in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 80°C durchgeführt werden.

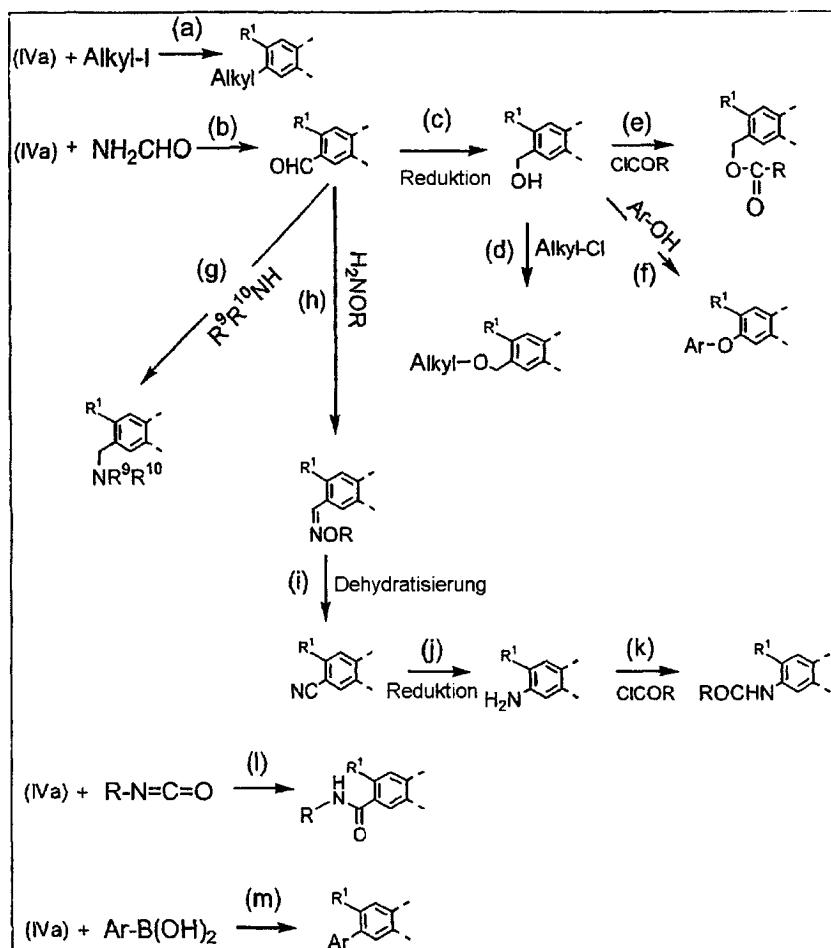
[0051] Eine Aldehydverbindung kann auch unter Verwendung einer reduktiven Aminierungsreaktion (Reaktion (g)) mit einem sekundären Amin zu einer mit sekundärem Aminoalkyl substituierten Verbindung umgesetzt werden. Diese Reaktion kann in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, zum Beispiel Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Säure wie Essigsäure oder einer Lewis-Säure, zum Beispiel Zinkbromid oder Zinkchlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Wasser, einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder einer Mischung davon und im allgemeinen bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

[0052] Eine Aldehydverbindung kann auch nach an sich bekannten Techniken, wie unter Verwendung von Hydroxylaminen in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, NaHCO_3 oder Pyridin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Ethanol, oder sogar ohne Lösungsmittel, wobei man in diesem Fall einen Überschuss an Base als Lösungsmittel verwendet, bei Temperaturen im Bereich von 0°C und Raumtemperatur in eine Oximverbindung umgewandelt werden (Reaktion (h)).

[0053] Eine Oximverbindung kann ferner in Gegenwart eines Rutheniumkatalysators, wie $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cumol})]_2$, und eines Dehydratisierungsmittels, zum Beispiel 4 Å-Molsieb, in einem inerten Lösungsmittel, wie Acetonitril, bei Temperaturen im Bereich zwischen 50 und 80°C in ein Nitril umgewandelt werden (Reaktion (i)). Aminoalkylsubstituierte Verbindungen sind nach an sich bekannten Verfahrensweisen erhältlich, beispielsweise durch

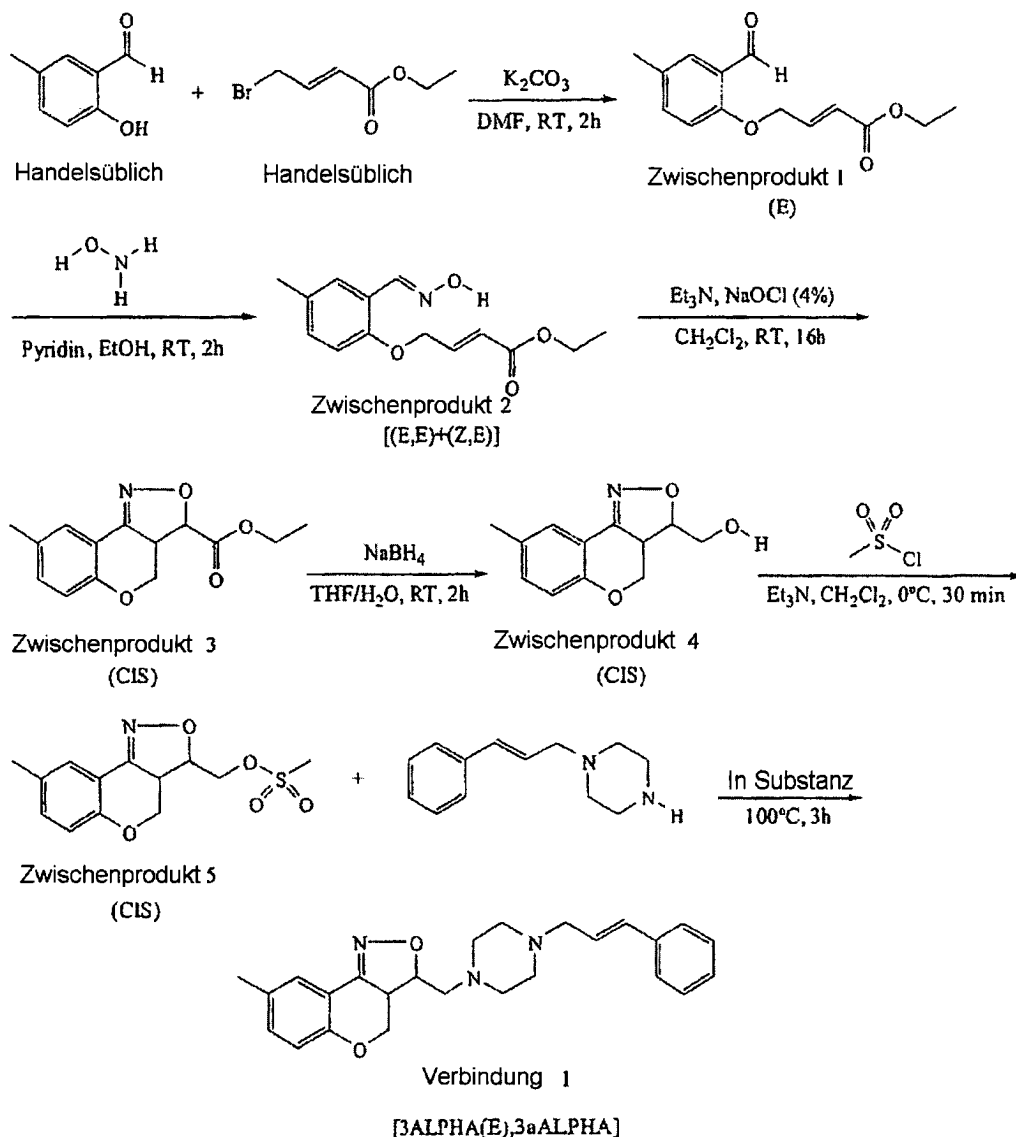
Reduktion einer Nitrilverbindung (Reaktion (j)) in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, unter Inertatmosphäre und in einem trockenen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei niedrigen Temperaturen im Bereich zwischen -78 und 0°C . Des Weiteren können die aminoalkylsubstituierten Verbindungen mit einem Acylierungsmittel, beispielsweise Acylchlorid oder einem Säureanhydrid, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Pyridin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder sogar ohne Lösungsmittel, wobei man in diesem Fall einen Überschuß an Base als Lösungsmittel verwendet, bei Temperaturen im Bereich von 0°C und Raumtemperatur umgesetzt werden (Reaktion (k)).

Schema 1



[0054] Verbindungen mit Alkylresten oder Wasserstoffatomen in den Positionen R^1 und/oder R^2 sind auch direkt mit Zwischenverbindungen erhältlich, die bereits die Alkylreste oder Wasserstoffatome enthalten. Als Beispiel ist ein Syntheschema (Schema 2) für eine Verbindung gemäß Formel (I) mit R^1 in der Bedeutung Methyl und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff angegeben. Offensichtlich können über eine äquivalente Syntheseroute chemische Äquivalente erhalten werden.

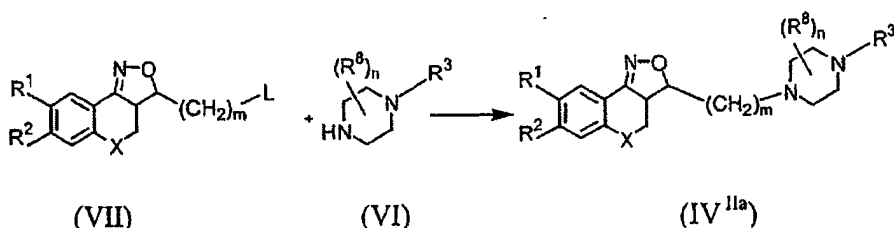
Schema 2



[0055] Die Ausgangsstoffe und einige der Zwischenverbindungen sind entweder im Handel erhältlich oder nach herkömmlichen und an sich bekannten Reaktionsvorschriften erhältlich.

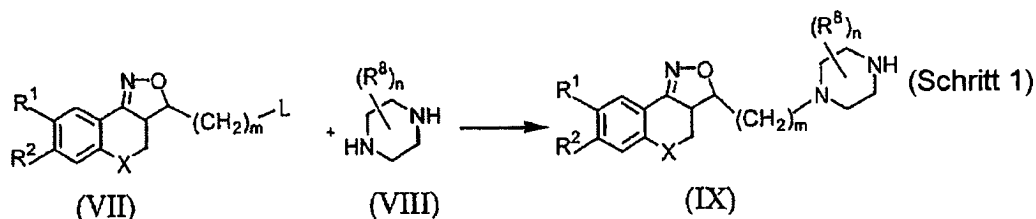
[0056] Die Zwischenverbindungen, insbesondere die Zwischenverbindungen gemäß Formel (IV), insbesondere gemäß Formel (IVa), (IVb) und (IVc), können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden.

[0057] Insbesondere können die Zwischenverbindungen gemäß Formel (IV^{IIa}), d.h. Zwischenverbindungen gemäß Formel (IV) mit einem Pir-Rest gemäß Formel (IIa), durch eine nukleophile Substitutionsreaktion einer Zwischenverbindung gemäß Formel (VII) mit einem substituierten Piperazin gemäß Formel (VI) hergestellt werden. Diese Reaktionen können in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, Methylisobutylketon oder N,N'-Dimethylformamid, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Triethylamin oder sogar ohne Base durchgeführt werden, wobei man im letzten Fall einen Überschuss an Reagens der Formel (VI) verwendet. Zweckmäßige Reaktionsbedingungen liegen im Bereich von 100°C und 150°C.



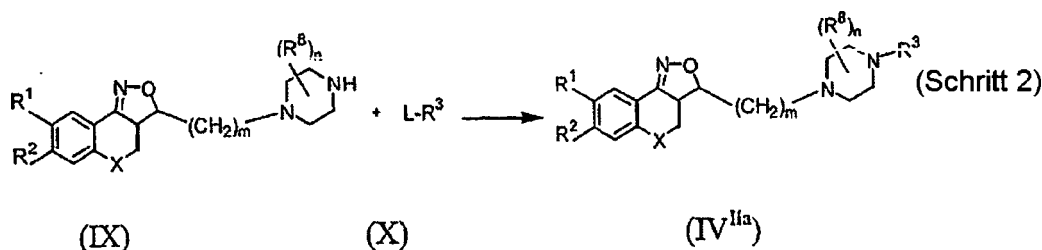
[0058] In der Zwischenverbindung gemäß Formel (VII) steht L für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, oder Sulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy.

[0059] Die Verbindungen der Formel (IV^{IIa}) können auch über eine zweistufige Route hergestellt werden, bei der man zunächst eine Zwischenverbindung gemäß Formel (VII) mit einem substituierten Piperazin gemäß Formel (VIII) umsetzt (Schritt 1) und danach den Rest R³ in die erhaltene Zwischenverbindung gemäß Formel (IX) einführt (Schritt 2). Die Reaktionsbedingungen sind ähnlich wie oben für Zwischenverbindungen gemäß Formel (IV^{IIa}) beschrieben.



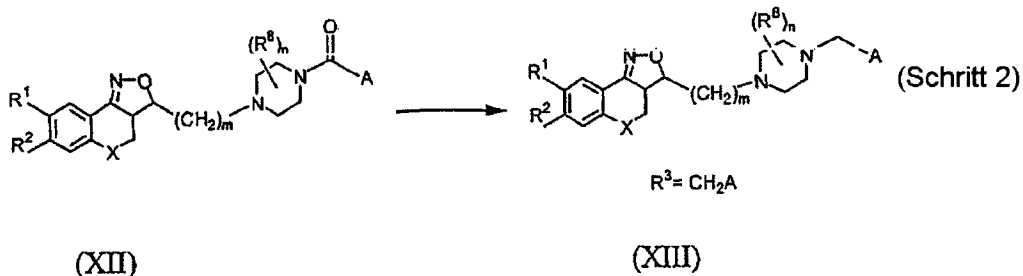
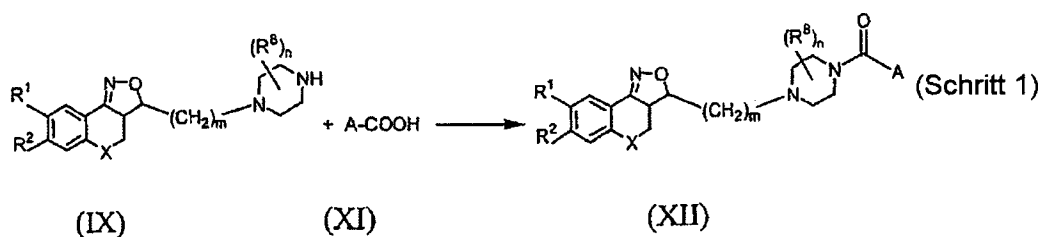
[0060] In der Zwischenverbindung gemäß Formel (VII) steht L für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod oder Sulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy.

[0061] Eine der Stickstofffunktionen des substituierten Piperazins der Formel (VIII) kann auch geschützt sein, z.B. durch eine tert-Butyloxycarbonylgruppe.



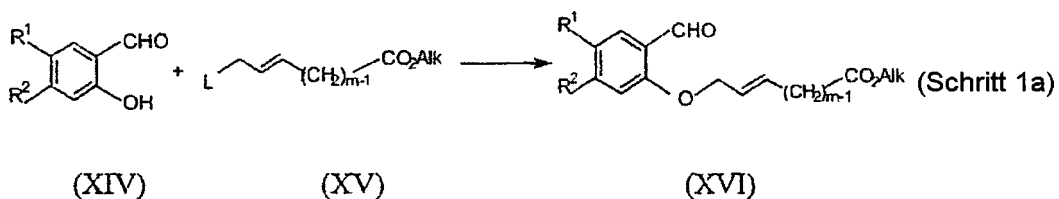
[0062] In der Verbindung gemäß Formel (X) steht L für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, oder Sulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy. Außerdem kann anstelle einer Verbindung der Formel (X) auch R₃-CHO verwendet werden, wobei R³ die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) besitzt.

[0063] Die Verbindungen gemäß Formel (IV^{IIa}) können auch über eine zweistufige Route hergestellt werden, bei der man eine Zwischenverbindung gemäß Formel (IX) mit einer Säure gemäß Formel (XI) umsetzt (Schritt 1) und danach die Carbonylfunktion der Zwischenverbindung gemäß Formel (XII) reduziert (Schritt 2). Reaktionen gemäß Schritt 1 können in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder einer Mischung davon, nach einem beliebigen dem Fachmann bekannten Verfahren unter Verwendung von Kondensationsreagentien, wie 1,1'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder durch vorherige Umwandlung der Carbonsäuren der Formel (XI) in das entsprechende Säurechlorid durchgeführt werden. In Schritt 2 gezeigte Reaktionen können unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Lithiumaluminumhydrid oder Aluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Diese Reaktionen werden im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich zwischen -20°C und Raumtemperatur durchgeführt.



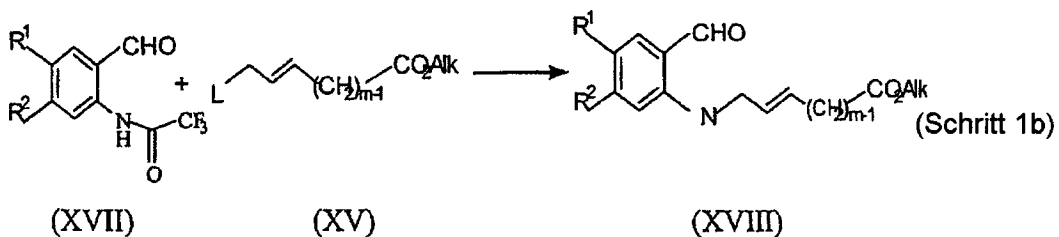
[0064] In den Zwischenverbindungen gemäß Formel (XI), (XII) und (XIII) steht die Gruppe A für ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches homocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem mit einer teilweise oder vollständig hydrierten Kohlenwasserstoffkette mit einer Länge von höchstens 5 Atomen, von denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Atome aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können, wobei das Ringsystem an den Pir-Rest gemäß obiger Definition gebunden ist.

[0065] Zwischenverbindungen gemäß Formel (VII) mit $X=O$ können gemäß folgender Reaktion hergestellt werden:

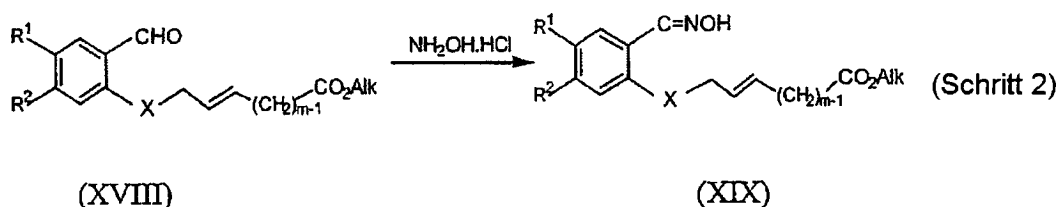


[0066] In der Zwischenverbindung gemäß Formel (XV) steht L für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod oder Sulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy. Des weiteren steht Alk in der Zwischenverbindung gemäß Formel (XV) für eine C_{1-6} -Alkylgruppe, insbesondere eine Ethylgruppe, und m besitzt die in Formel (I) angegebene Bedeutung.

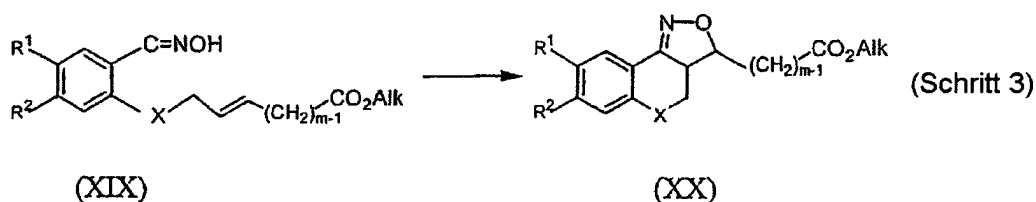
[0067] Zwischenverbindungen gemäß Formel (VII) mit $X=NH$ können auch in Analogie zu obigem Schritt 1a hergestellt werden, vorausgesetzt, daß die Zwischenverbindung gemäß Formel (XIV) durch das Amin-Analogon der Formel (XVII) ersetzt wird, wobei die Amingruppe vorzugsweise geschützt ist, z.B. mit einer $COCF_3$ -Gruppe. Der Alkylierungsschritt kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, in Gegenwart einer starken Base, wie Natrium- oder Kaliumhydrid, und unter Zugabe eines Kronenethers, wie 18-Krone-6 oder 15-Krone-5, durchgeführt werden. Zweckmäßige Reaktionstemperaturen liegen im Bereich zwischen Raumtemperatur und $60^\circ C$.



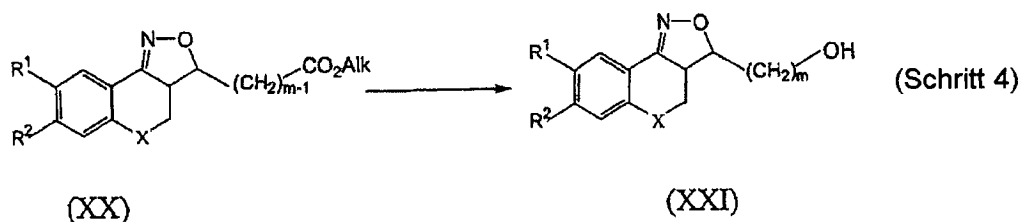
[0068] Zwischenverbindungen gemäß Formel (XVIII) werden nach an sich bekannten Techniken, wie unter Verwendung von Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von $NaHCO_3$ oder Pyridin in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Ethanol, in Oxime mit der Formel (XIX) umgewandelt (Schritt 2).



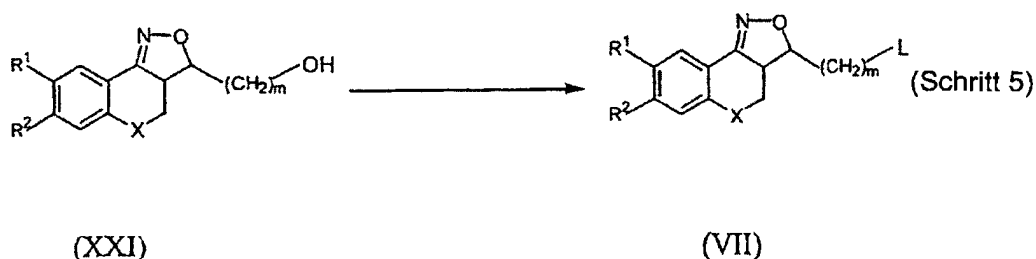
[0069] Zwischenverbindungen gemäß Formel (XIX) werden zu ihren Nitriloxiden oxidiert und durchlaufen in situ eine intramolekulare Cycloaddition unter Bildung der Zwischenverbindungen gemäß Formel (XX). Diese Oxidation kann mit Natriumhypochloritlösung in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Oxidation kann auch mit Chloramin-T (N-Chlor-4-methylbenzolsulfonamid-Natriumsalz) unter Rühren und Erhitzen in einem Lösungsmittel, wie refluxierendem Ethanol durchgeführt werden. In dieser Stufe werden die beiden Stereozentren a und b der Formel (IV) gebildet.



[0070] Die Herstellung einer Zwischenverbindung der Formel (XXI) kann nach an sich bekannten Verfahrensweisen bewerkstelligt werden, zum Beispiel durch Reduktion der Carbonylverbindung gemäß Formel (XX) in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, zum Beispiel Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol, Tetrahydrofuran oder einer Mischung davon, im allgemeinen bei Raumtemperatur.



[0071] Die Zwischenverbindung gemäß Formel (VII) kann aus der Zwischenverbindung gemäß Formel (XXI) nach Standardtechniken hergestellt werden. So ergibt die Reaktion mit Methansulfonylchlorid oder 4-Methylbenzolsulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, bei Reaktionstemperaturen im Bereich zwischen 0°C und Raumtemperatur die entsprechende Sulfonyloxyderivat-Zwischenverbindung gemäß Formel (VIII). Man kann auch das entsprechende Halogenderivat herstellen, z.B. durch Behandlung der Zwischenverbindung gemäß Formel (XXI) mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlormethan in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, und unter Rühren und Refluxieren der Mischung.

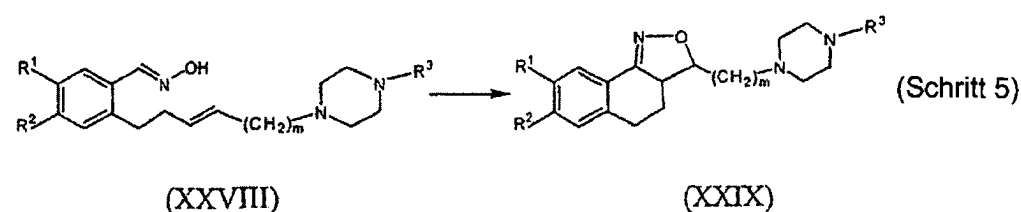
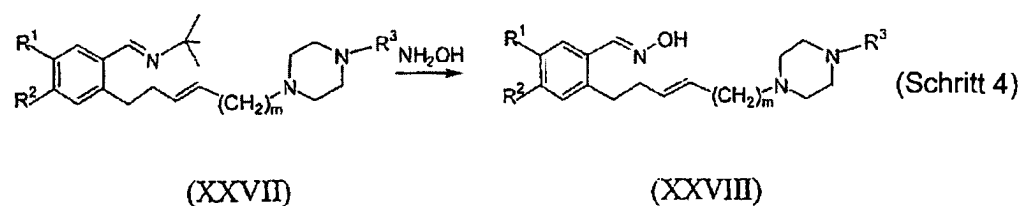
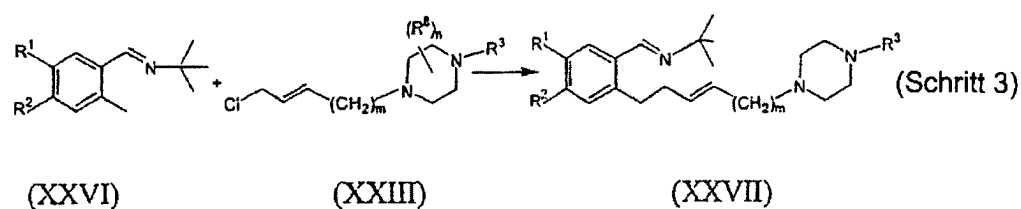
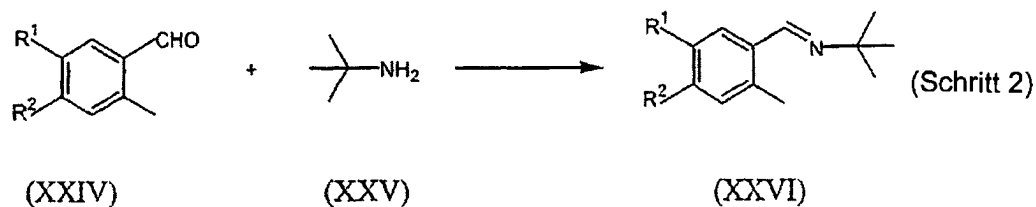
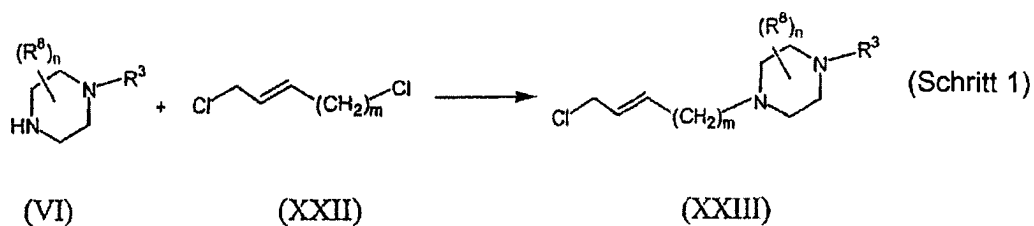


[0072] Es liegt auf der Hand, daß bei den vor- und nachstehenden Reaktionen die Reaktionsprodukte aus dem Reaktionsmedium isoliert und gegebenenfalls nach in der Technik allgemein bekannten Verfahrensweisen, wie Extraktion, Kristallisation und Chromatographie, weiter gereinigt werden können. Es liegt ferner auf der Hand, daß Reaktionsprodukte, die in mehr als einer enantiomeren Form vorliegen, durch bekannte Techniken aus ihrem Gemisch isoliert werden können, insbesondere durch präparative Chromatographie, wie präparative HPLC. In der Regel können Zwischenverbindungen (VII) und (IV) und Endverbindungen gemäß For-

mel (I) in ihre enantiomeren Formen getrennt werden.

[0073] Erfindungsgemäße Verbindungen mit $X=CH_2$ können nach dem folgenden Reaktionsschema (Schema 3) hergestellt werden, in dem zunächst eine Zwischenverbindung gemäß Formel (VI) nach Standardtechniken mit einem Dihalogenderivat der Formel (XXII) in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base und in einem inerten Reaktionslösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, und bei Reaktionstemperaturen im Bereich zwischen Raumtemperatur und 80°C zu einer Zwischenverbindung der Formel (XXIII) N-alkyliert wird. Ein Aldehyd der Formel (XXIV) wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Toluol unter Rühren und Erhitzen auf Rückflußtemperatur unter Entfernung von Wasser mit einer Standardvorrichtung, wie einem Dean-Stark-Wasserabscheider, mit tert-Butylamin (XXV) zu einem Amin der Formel (XXVI) umgesetzt. Die C-Alkylierung einer Zwischenverbindung gemäß Formel (XXVI) mit einer Zwischenverbindung gemäß Formel (XXIII) kann in Gegenwart eines Alkylolithiumderivats, wie n-Butyllithium, unter Inertatmosphäre und in einem trockenen inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei niedrigen Temperaturen im Bereich zwischen -78°C und 0°C bewerkstelligt werden, wobei man eine Zwischenverbindung gemäß Formel (XXVII) erhält. Die Zwischenverbindung gemäß Formel (XXVII) kann durch Umsetzung der Zwischenverbindung gemäß Formel (XXVII) mit Hydroxylamin in Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat, in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkylalkohol, wie Ethanol hergestellt werden, im allgemeinen bei Raumtemperatur. Schließlich können die Oxidation des Oximderivats der Formel (XXVIII) zu seinem Nitriloxid und die nachfolgende in-situ-Cycloadition zu einer Zwischenverbindung der Formel (XXIX) nach ähnlichen Standardtechniken, wie wie oben für die Zwischenverbindung gemäß Formel (XIX) zur Bildung von Zwischenverbindungen gemäß Formel (XX) bewerkstelligt werden.

Schema 3

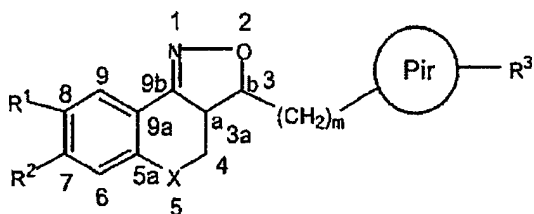


[0074] Es liegt auf der Hand, daß die oben beschriebenen Reaktionsschritte den speziellen Reaktionsbedingungen angepaßt werden können. Die beschriebenen Reaktionsschritte können auf eine beliebige, dem Fachmann bekannte Art und Weise durchgeführt werden, u.a. in Lösung oder als Festphasenreaktionen, wobei die Reaktionsprodukte bei der letztgenannten Verfahrensweise an ein Harzmaterial gebunden und in einem abschließenden Abspaltungsschritt aus dem Harzmaterial freigesetzt werden. Beispiele für derartige Ausführungsformen und Adaptationen werden in der vorliegenden Anmeldung weiter anhand der Beispiele beschrieben.

[0075] Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung, ohne sie darauf zu beschränken.

Experimenteller Teil

[0076] In der vorliegenden Anmeldung wird für die Verbindungen gemäß Formel (I) das folgende Kohlenstoff-ringnumerierungssystem verwendet:



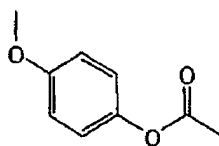
[0077] Von einigen Verbindungen wurde die absolute stereochemische Konfiguration des stereogenen Kohlenstoffatoms darin bzw. der stereogenen Kohlenstoffatome darin nicht experimentell ermittelt. In diesen Fällen wurde die zuerst isolierte stereochemisch isomere Form als "A" und die zweite als "B" bezeichnet, ohne auf die tatsächliche stereochemische Konfiguration weiter Bezug zu nehmen. Die isomeren Formen "A" und "B" können jedoch vom Fachmann nach an sich bekannten Methoden, wie zum Beispiel Röntgenbeugung, eindeutig charakterisiert werden. Die stereogenen Zentren A und B in Verbindungen gemäß Formel (I) haben die Ringnummern 3a bzw. 3.

[0078] Im folgenden steht "DMF" für N,N-Dimethylformamid, "DIPE" für Diisopropylether und "THF" für Tetrahydrofuran.

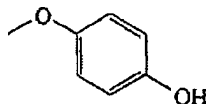
A. Herstellung der Zwischenverbindung

BEISPIEL A.1

Herstellung der Zwischenverbindung 1

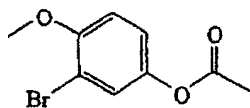


[0079] Zu einer Lösung von



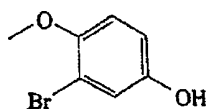
[0080] (0,24 mol) und Et_3N in CHCl_3 (1000 ml) wurde Acetylchlorid (0,29 mol) getropft. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 49,6 g Zwischenverbindung 1, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (quantitativ).

Herstellung von Zwischenverbindung 2



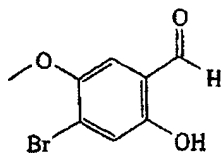
[0081] Eine Lösung von Zwischenverbindung 1 (0,24 mol) in CH_3CN (1000 ml) wurde mit N-Bromsuccinimid (0,24 mol) versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit weiterem N-Bromsuccinimid (0,24 mol) versetzt. Nach 24 Stunden Rühren wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand zwischen H_2O und Diethylether verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 72 g Zwischenverbindung 2, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (quantitativ).

Herstellung von Zwischenverbindung 3



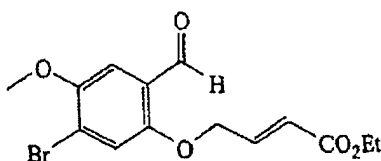
[0082] Eine Lösung von Zwischenprodukt 2 (0,24 mol) in MeOH (920 ml) wurde mit einer Lösung von KOH (0,26 mol) in H₂O (130 ml) versetzt. Die Mischung wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit weiterem H₂O versetzt (250 ml). Dann wurde die Mischung durch Zugabe von 2 M wässriger HCl-Lösung angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 44 g Zwischenverbindung 3, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (90%).

Herstellung von Zwischenverbindung 4



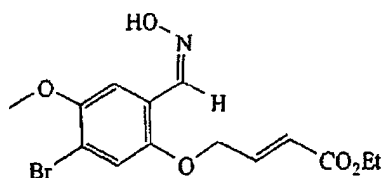
[0083] Eine Mischung von Magnesium (0,13 mol) und 8%iger Lösung von Mg(OMe)₂ MeOH (2,64 ml) in MeOH (88 ml) wurde bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums und bis zum Abklingen der Wasserstoffentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Zwischenverbindung 3 (0,22 mol) und Toluol (400 ml) wurde das azeotrope Gemisch von MeOH und Toluol bei einem Druck von 507 mbar abgedampft, bis die Temperatur der Reaktionsmischung auf 75°C ansteigt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Mischung über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 75°C mit Paraformaldehyd (0,65 mol) versetzt, wobei gleichzeitig flüchtige Substanzen durch Abdampfen bei einem Druck von 507 mbar entfernt wurden, wonach die erhaltene Aufschlämmung zur Aufrechterhaltung der Fließfähigkeit mit zusätzlichem Toluol (100 ml) versetzt wurde. Es wurde noch 3 Stunden bei 75°C und einem Druck von 374 mbar gerührt, wonach die Mischung mit 10%iger Schwefelsäure versetzt wurde. Nach 30 Minuten Rühren wurde die organische Schicht abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde durch offene Kurzsäulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel CH₂Cl₂). Ausbeute 20,86 g (42%).

Herstellung von Zwischenprodukt 5



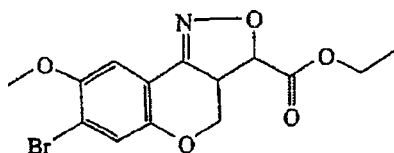
[0084] Eine Lösung von Zwischenverbindung 4 (0,09 mol) in DMF (110 ml) wurde bei 0°C mit K₂CO₃ (0,18 mol) und 4-Bromcrotonsäureethylester (0,14 mol) versetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann zwischen H₂O und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch offene Kurzsäulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel Heptan/AcOEt 80/20). Ausbeute 9,30 g (30%).

Herstellung von Zwischenprodukt 6



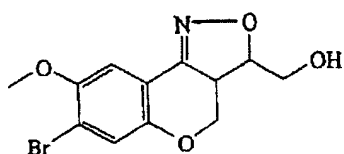
[0085] Eine Mischung von Zwischenverbindung 5 (0,032 mol) und AcONa (0,048 mol) in EtOH (100 ml) wurde bei 0°C mit Hydroxylaminhydrochlorid (0,039 mol) versetzt. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt und dann zwischen H₂O und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 11,3 g Zwischenverbindung 6, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (98%).

Herstellung von Zwischenverbindung 7



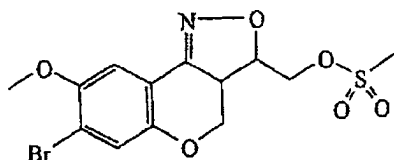
[0086] Zu einer Lösung von Zwischenverbindung 6 (0,026 mol) in CH_2Cl_2 (250 ml) wurde bei 0°C 4%ige wäßrige NaClO -Lösung (88 ml) getropft. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann nach Abkühlen auf 0°C tropfenweise mit Et_3N (0,039 mol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde durch offene Kurzsäulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel Heptan/AcOEt 80/20, 70/30 und 60/40). Ausbeute 8,43 g (91%).

Herstellung von Zwischenverbindung 8



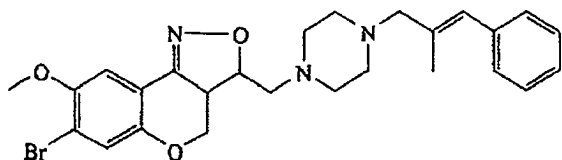
[0087] Eine vorher auf 0°C gekühlte Lösung von Zwischenprodukt 7 (0,024 mol) in einer Mischung aus THF (180 ml) und H_2O (18 ml) wurde portionsweise mit NaBH_4 (0,059 mol) versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10%iger wäßriger NH_4Cl -Lösung versetzt. Die erhaltene Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, wonach die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit wurde. Ausbeute 7,85 g Zwischenverbindung 8, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (quantitativ).

Herstellung von Zwischenverbindung 9

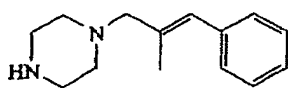


[0088] Eine Lösung von Zwischenverbindung 8 (0,024 mol) und Et_3N (0,036 mol) in CH_2Cl_2 (105 ml) wurde bei 0°C mit Mesylchlorid (0,026 mol) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 9,6 g Zwischenverbindung 9, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde (quantitativ).

Herstellung von Zwischenverbindung 10



[0089] Eine Mischung von Zwischenverbindung 9 (0,0076 mol),

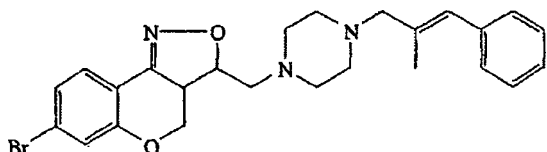


(0,012 mol), KI (0,0076 mol) und K_2CO_3 (0,0076 mol) in Methylisobutylketon (35 ml) wurde unter Rühren 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung zwischen H_2O und CH_2Cl_2 verteilt und die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch offene Kurzsäulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wonach der Rückstand auf DIPE ausgefällt wurde. Ausbeute 2,2 g (56%).

BEISPIEL A.2

Herstellung von Zwischenverbindung 11

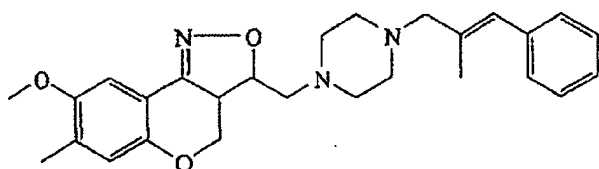


[0090] Zwischenverbindung 11 wurde in Analogie zu Zwischenverbindung 10 (gemäß A.1) hergestellt.

B. Herstellung der Endverbindungen

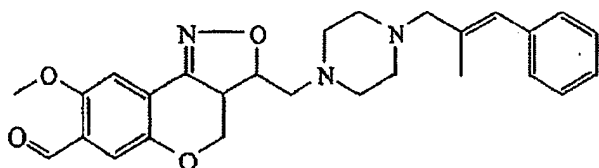
BEISPIEL B.1

Herstellung von Endverbindung 2



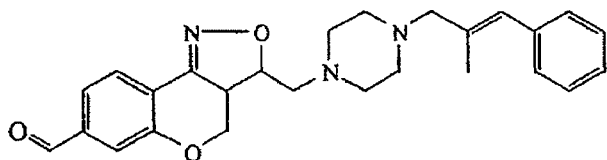
[0091] Zu einer Lösung von Zwischenverbindung 10 (0,00039 mol) in THF (5 ml) wurde unter N_2 bei -78°C eine 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in Hexangemisch (0,00043 mol) getropft. Die Mischung wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt und dann mit Methyljodid (0,0019 mol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde noch 1 Stunde bei -78°C gerührt und dann mit 5%iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrigere Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch offene Kieselgelchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2). Die produkthaltigen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wonach der Rückstand erneut durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt wurde (Elutionsmittel $\text{CH}_3\text{CN}/0,05\%$ ige wässriger Lösung von AcONH_4 75/25). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt, wonach das CH_3CN abgedampft und die erhaltene wässrigere Suspension mit AcOEt extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 0,047 g Verbindung 2 (27%).

BEISPIEL B.2 Herstellung von Endverbindung 3



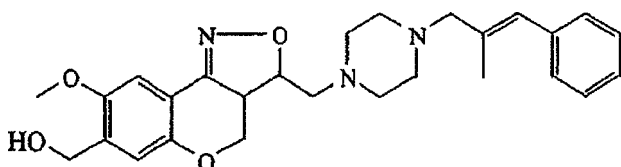
[0092] Zu einer Lösung von Zwischenverbindung 10 (0,00039 mol) in THF (5 ml) wurde unter N_2 bei -78°C eine 2,5 M-Lösung von n-Butyllithium in Hexan (0,00043 mol) getropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei -78°C gerührt und dann mit wasserfreiem DMF (0,0078 mol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde weitere 45 Minuten bei -78°C gerührt und dann mit 10%iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrigere Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet. Ausbeute: 0,0172 g Verbindung 3 (95%).

Herstellung von Endverbindung 19



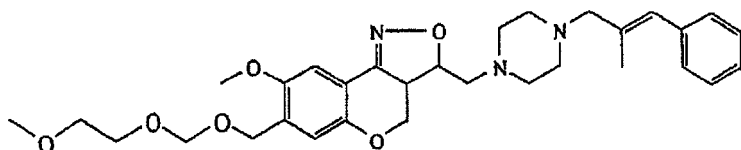
[0093] Verbindung 19 wurde in Analogie zu Verbindung 3 ausgehend von Zwischenverbindung 11 hergestellt.

Herstellung von Endverbindung 4



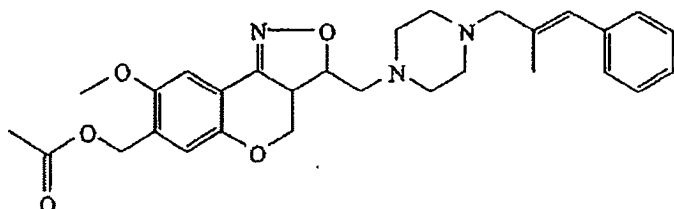
[0094] Eine Lösung von Endverbindung 3 (0,00021 mol) in THF (10 ml) und H₂O (1 ml) wurde bei 0°C portionsweise mit NaBH₄ (0,00053 mol) versetzt. Die Mischung wurde 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10%iger wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt. Die erhaltene Mischung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, wonach die organische Schicht getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie (Elutionsmittel CH₂Cl₂/CH₃OH = 99/1 und 98/2). Die Produktfraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in IPA in sein Salzsäuresalz umgewandelt. Das Salz wurde abfiltriert, aus DIPE trituriert und dann getrocknet. Ausbeute: 0,031 g.

Herstellung von Endverbindung 6



[0095] Eine Lösung von Endverbindung 4 (0,00026 mol) in THF (5 ml) wurde zu einer auf 0°C abgekühlten Suspension von NaH (0,00052 mol) in THF (10 ml) getropft. Die erhaltene Mischung wurde 20 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit IK (0,00040 mol) und 2-Methoxyethoxymethylchlorid (0,00040 mol) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10%iger wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt, wonach diese Mischung mit CH₂Cl₂ extrahiert wurde. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch offene Kurzsäulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 99/1). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOH in sein Ethandisäuresalz umgewandelt. Das Salz wurde abfiltriert, aus DIPE trituriert und dann getrocknet. Ausbeute: 0,033 g (19%).

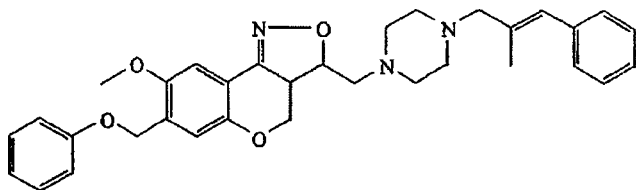
BEISPIEL B.3 Herstellung von Endverbindung 7



[0096] Eine Mischung von Endverbindung 4 (0,00025 mol), Essigsäureanhydrid (7 ml) und Pyridin (5 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 99/1). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOH in sein Ethandisäuresalz umgewandelt. Das Salz wurde abfiltriert, aus DIPE trituriert und dann getrocknet. Ausbeute: 0,054 g (24%).

BEISPIEL B.4

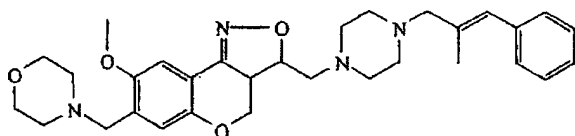
Herstellung von Endverbindung 8



[0097] Eine Mischung von Endverbindung 4 (0,00036 mol) und Phenol (0,00040 mol) in THF (5 ml) wurde in einem Bombenrohr unter N_2 bei Raumtemperatur mit polymergeträgtem Triphenylphosphin (0,00072 mol) und Diethylazodicarboxylat (0,00045 mol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde über Nacht bei $50^\circ C$ gerührt und dann über eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde mit H_2O extrahiert, wonach die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit wurde. Der Rückstand wurde durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 99/1). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 0,041 g (33%).

BEISPIEL B.5

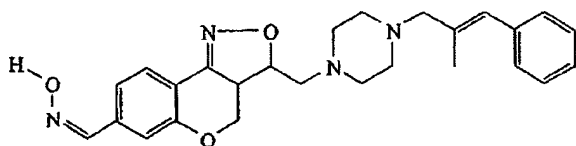
Herstellung von Endverbindung 10



[0098] Eine Mischung von Endverbindung 3 (0,00039 mol) und Morpholin (0,00043 mol) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde bei $-10^\circ C$ portionsweise mit Natriumtriacetoxyborhydrid (0,00058 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 10%iger wässriger NH_4Cl -Lösung wurde die Mischung 30 Minuten gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Sep-pak-Kartuschenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 98/2). Die produkthaltigen Fraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 0,074 g (19%).

BEISPIEL B.6

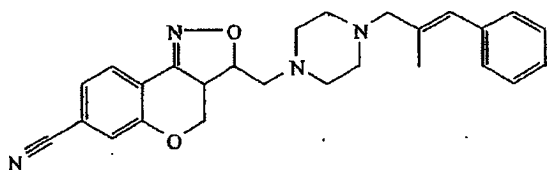
Herstellung von Endverbindung 11



[0099] Eine Lösung von Endverbindung 19 (0,00042 mol) in Pyridin (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann zwischen H_2O und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde aus CH_3CN kristallisiert. Ausbeute: 0,099 g (53%).

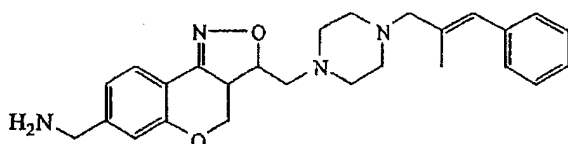
BEISPIEL B.7

Herstellung von Endverbindung 13



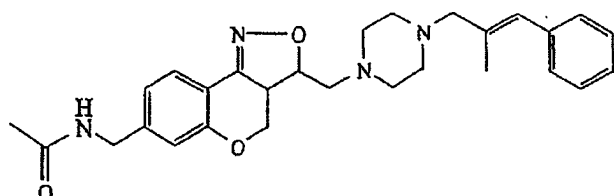
[0100] Eine Lösung von Endverbindung 11 (0,00061 mol) und $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$ in CH_3CN (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 4-Å-Molsieb versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten am Rückfluß gerührt und dann über eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand aus CH_3CN trituriert und der Feststoff abfiltriert und getrocknet wurde. Ausbeute: 0,259 g (99%).

Herstellung von Endverbindung 14



[0101] Zu einer Lösung von Endverbindung 13 (0,00029 mol) in wasserfreiem THF (5 ml) unter N_2 wurde bei -20°C eine 1M Lösung von LiAlH_4 in THF (0,00043 mol) getropft. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann 10%iger wäßriger NH_4Cl -Lösung versetzt, wonach die erhaltene Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert wurde. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 und 95/5). Die Produktfraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 0,025 g (20%).

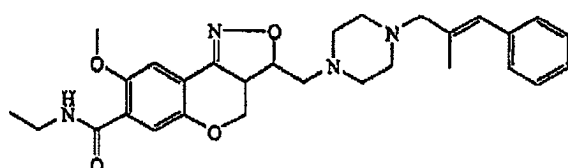
Herstellung von Endverbindung 15



[0102] Eine Lösung von Endverbindung 14 (0,00053 mol) in Pyridin (1 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (2 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach die flüchtigen Bestandteile bis zur Trockne abgedampft wurden. Das Rohprodukt wurde durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOH in sein Ethandisäuresalz umgewandelt. Das Salz wurde filtriert, aus DIPE trituriert und dann getrocknet. Ausbeute: 0,014 g (48%).

BEISPIEL B.8

Herstellung von Endverbindung 16

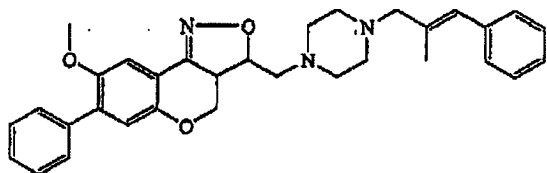


[0103] Zu einer Lösung von Zwischenverbindung 10 (0,00029 mol) in 5 ml THF wurde unter N_2 bei -78°C 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in Hexangemisch (0,00032 mol) getropft. Die Mischung wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt und dann mit Ethylisocyanat (0,0012 mol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde auf 0°C kommen gelassen und dann 2 Stunden gerührt. Dann wurde 10%ige wäßrige HCl-Lösung zugegeben. Die organische

Schicht wurde abgetrennt und die wäßrigere Schicht mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 99/1, 98/2 und 97/3). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft. Der Rückstand wurde aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ ausgefällt und dann filtriert und getrocknet. Ausbeute: 0,015 g (10%).

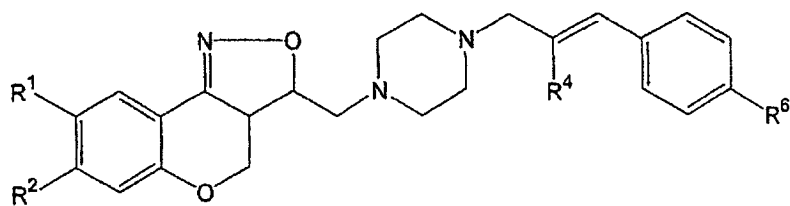
BEISPIEL B.9


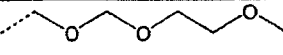
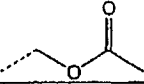
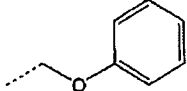


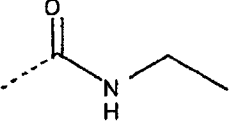
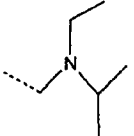
Herstellung der aus dem Stand der Technik bekannten Verbindung 17

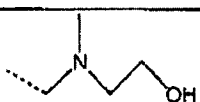
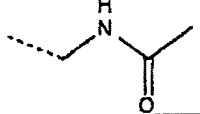
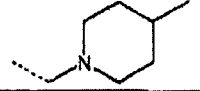
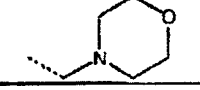
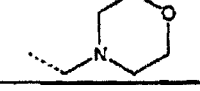
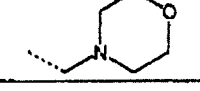
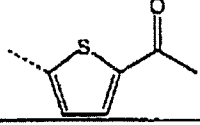
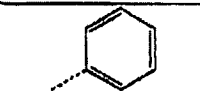


[0104] Eine Mischung von Zwischenverbindung 10 (0,00029 mol), Phenylboronsäure (0,00032 mol) und PPh_3 (kat.) in einer Mischung aus Toluol (5 ml), EtOH (1 ml) und 1 M, wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (1 ml) wurde unter N_2 16 Stunden am Rückfluß gerührt. Dann wurde die organische Schicht abgetrennt und die wäßrige Schicht mit AcOEt extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Sep-pak-Silica-Cartridge-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1 und 98/2). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wonach der Rückstand aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ kristallisiert, filtriert und getrocknet wurde. Ausbeute: 0,048 g (32%).

Tabelle 1



Verb. Nr.	Bsp. Nr.	-R ¹	--R ²	---R ⁴	--R ⁶	Phys. Daten
1	Schema 1	-CH ₃	-H	-H	-H	[3α(E),3αα] Fp. 123.3
2	B1	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
23	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3αα]
4	B2	-OCH ₃	-CH ₂ OH	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] HCl (1:2)
5	B2	-H	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] HCl (1:2)
6	B2	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
7	B3	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
8	B4	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
14	B7	-H	-CH ₂ -NH ₂	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
19	B2	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
3	B2	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
16	B8	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
24	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3αα]

Ver. Nr.	Bsp. Nr.	-R ¹	-R ²	-R ⁴	-R ⁶	Phys. Daten
9	B5	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] HCl (1:2)
15	B7	-H		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
25	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-F	[3α(E),3αα]
10	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
20	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	A-[3α(E),3αα]
21	B5	-OCH ₃		-CH ₃	-H	B-[3α(E),3αα]
11	B6	-H	-CN-OH	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
12	B6	-H	-CN-OCH ₃	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
13	B7	-H	-CN	-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
18	B9	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]
Aus dem Stand der Technik bekannte Verbindung						
17	B9	-OCH ₃		-CH ₃	-H	[3α(E),3αα]

[0105] Für eine Reihe von Verbindungen wurden mit einer Büchi-Schmelzpunktapparatur B-545 Schmelzpunkte erhalten. Das Heizmedium ist ein Metallblock. Das Schmelzen der Probe wird mit einem Vergrößerungsglas und einem großen Lichtkontrast visuell beobachtet. Die Schmelzpunkte werden mit einem Temperaturradienten von 3 oder 10°C/Minute gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1b zusammengestellt.

Tabelle 1b: Schmelzpunkte

Verb. Nr.	Schmelzpunkt (°C)	Visuelle Beobachtung
7	Nicht bestimmbar	Schaum

Verb. Nr.	Schmelzpunkt (°C)	Visuelle Beobachtung
9	228,6-252,1	Bei 228,6°C Schrumpfen, bei 239,1°C schwarze Kristalle, bei 252,1°C schwarze Flüssigkeit
13	132,2-146,7	Bei 132,2°C Schrumpfen, bei 146,7°C hellbraune klebrige Flüssigkeit
18	150,1-171,8	Bei 150,1°C Schrumpfen, bei 171,8°C schwarze Flüssigkeit
20	66,5-89,8	Bei 66,5°C Schrumpfen, bei 89,8°C hellbraune klebrige Flüssigkeit
21	56,1-68,0	Bei 56,1°C Schrumpfen, bei 68,0°C farblose klebrige Flüssigkeit
24	Nicht bestimmbar	Schaum
25	Nicht bestimmbar	Schaum

C. Pharmakologische Beispiele

BEISPIEL C1: Bindungsexperiment für Subtypen des α_2 -adrenergen Rezeptors und für den 5-HT-Transporter

Allgemeines

[0106] Die Wechselwirkung der Verbindungen gemäß Formel (I) mit α_2 -Rezeptoren und h5-HT-Transportern wurde anhand von in-vitro-Radioligandbindungsexperimenten beurteilt.

[0107] Im allgemeinen wird eine niedrige Konzentration eines Radioliganden mit hoher Bindungsaffinität für einen bestimmten Rezeptor oder Transporter mit einer Probe eines mit einem bestimmten Rezeptor oder Transporter angereicherten Gewebepräparats oder mit einem Präparat von klonierte humane Rezeptoren exprimierenden Zellen in einem gepufferten Medium inkubiert. Während der Inkubation bindet der Radioligand an den Rezeptor oder Transporter. Nach Erreichen des Bindungsgleichgewichts wird die rezeptorgebundene Radioaktivität von der ungebundenen Radioaktivität getrennt, wonach die rezeptor- oder transportergebundene Aktivität gezählt wird. Die Wechselwirkung der Testverbindungen mit dem Rezeptor wird anhand von kompetitiven Bindungsexperimenten beurteilt. Verschiedene Konzentrationen der Testverbindung werden zu der als Rezeptor- oder Transporterpräparat und den Radioliganden enthaltenden Inkubationsmischung gegeben. Die Testverbindung inhibiert die Bindung des Radioliganden proportional zu ihrer Bindungsaffinität und ihrer Konzentration. Als Radioligand diente für die $h\alpha_{2A}$, $h\alpha_{2B}$ und $h\alpha_{2C}$ -Rezeptorbindung [3 H]-Raulwolscine und für h5-HT-Transporter [3 H]-Paroxetin.

Zellkultur und Membranzubereitung

[0108] Mit cDNA des humanen adrenergen α_{2A} , α_{2B} oder α_{2C} -Rezeptors stabil transfizierte CHO-Zellen wurden in Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)/Nährstoffmischung Ham's-F12 (Verhältnis 1:1) (Gibco, Gent, Belgien) mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (Life Technologies, Merelbeke, Belgien) und Antibiotika (100 IU/ml Penicillin G, 100 μ g/ml Streptomycinsulfat, 110 μ g/ml Brenztraubensäure und 100 μ g/ml L-Glutamin) kultiviert. Einen Tag vor der Entnahme wurden die Zellen mit 5 mM Natriumbutyrat induziert. Bei 80-90% Konfluenz wurden die Zellen in phosphatgepufferter Kochsalzlösung ohne Ca^{2+} und Mg^{2+} geschabt und durch 10 min. Zentrifugieren bei 1500 x g gesammelt. Die Zellen wurden unter Verwendung eines Ultraturrax-Homogenisators in 50 mM Tris-HCl homogenisiert und 10 min. bei 23500 x g zentrifugiert. Das Pellet wurde einmal durch Resuspendieren und Rehomogenisieren gewaschen, wonach das letztendlich erhaltene Pellet in Tris-HCl resuspendiert, in 1-ml-Aliquots aufgeteilt und bei -70°C aufbewahrt wurde.

Bindungsexperiment für Subtypen des α_2 -adrenergen Rezeptors

[0109] Membranen wurden aufgetaut und in Inkubationspuffer (25 mM Glycylglycin, pH 8,0) rehomogenisiert. In einem Gesamtvolumen von 500 μ l wurden 2-10 μ g Protein mit [3 H]-Raulwolscine (NET-722) (New England Nuclear, USA) (Endkonzentration 1 nM) mit oder ohne Kompetitor 60 min. bei 25°C inkubiert und danach unter

Verwendung eines Filtermate-196 (Packard, Meriden, CT) schnell über GF/B-Filter filtriert. Die Filter wurden ausgiebig mit eiskaltem Spülpuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4) gespült. Die filtergebundene Radioaktivität wurde durch Szintillationszählung in einem Topcount-Gerät (Packard, Meriden, CT) bestimmt, und die Ergebnisse wurden als Counts pro Minute (cpm) ausgedrückt. Die nichtspezifische Bindung wurde für α_{2A} - und α_{2B} -Rezeptoren in Gegenwart von 1 μ M Oxymetazolin und für α_{2C} -Rezeptoren in Gegenwart von 1 μ M Spiroxatrin.

Bindungsexperiment für 5-HT-Transporter

[0110] Humanthrombocytenmembranen (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA) wurden aufgetaut, in Puffer (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl und 5 mM KCl) verdünnt und mit einem Ultraturrax-Homogenisator schnell (max. 3 s) homogenisiert. In einem Gesamtvolumen von 250 μ l wurden 50-100 mg Protein mit [³H]-Paroxetin (NET-869) (New England Nuclear, USA) (Endkonzentration 0,5 nM) mit oder ohne Kompetitor 60 min. bei 25°C inkubiert. Die Inkubation wurde durch Schnellfiltration der Inkubationsmischung über vorher mit 0,1% Polyethylenamin angefeuchtete GF/B-Filter unter Verwendung eines Filtermat-196-Erntegeräts (Packard, Meriden, CT) gestoppt. Die Filter wurden ausgiebig mit eiskaltem Puffer gewaschen, wonach die Radioaktivität auf den Filtern in einem Topcount-Flüssigkeitsszintillationszähler (Packard, Meriden, CT) gezählt wurde. Die Daten wurden als cpm ausgedrückt.

[0111] Zur Bestimmung der nichtspezifischen Bindung wurde Imipramin (in einer Endkonzentration von 1 μ M) verwendet.

Datenanalyse und Ergebnisse

[0112] Data aus in Gegenwart von Verbindung durchgeführten Assays wurden als Prozentanteil der in Abwesenheit von Testverbindung gemessenen Gesamtbindung berechnet. Es wurden automatisch Inhibierungskurven erstellt, bei denen der Prozentanteil der Gesamtbindung gegen den Log-Wert der Konzentration der Testverbindung aufgetragen wurde, und mittels nichtlinearer Regression wurden sigmoidale Inhibierungskurven gefittet. Aus den einzelnen Kurven wurden die pIC_{50} -Werte von Testverbindungen abgeleitet.

[0113] Alle Verbindungen gemäß Formel (I) ergaben in konzentrationsabhängigerweise eine Inhibierung zumindest an der α_{2A} -Stelle (aber häufig auch an der α_{2B} - und α_{2C} -Stelle) und gleichzeitig an der 5-HT-Transporterstelle von mehr als 50% (pIC_{50}) bei einer Testkonzentration im Bereich von zwischen 10^{-6} M und 10^{-9} M. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

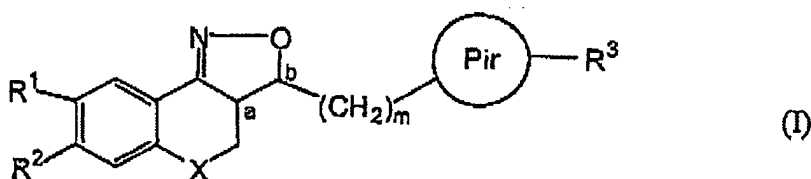
Tabelle 2: pIC_{50} -Werte für die α_{2A} -, α_{2B} -, α_{2C} - und 5-HT-Transporterrezeptorstelle

Verb. Nr.	pIC_{50}			
	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}	h5HTT
2	8,7	–	8,8	7,7
5	8,5	8,6	9,1	6,8
1	8,4	8,0	7,8	7,4
4	8,4	–	8,8	7,0
7	8,4	–	8,9	7,9
6	8,1	8,6	9,1	7,5
8	7,6	–	7,7	6,7

9	8,9	9,3	9,7	7,6
13	8,8	–	9,3	6,9
16	8,5	–	8,8	6,9
11	8,3	–	8,8	8,3
15	8,3	–	9,1	6,6
10	8,2	8,4	9,5	7,6
12	8,2	–	8,4	7,0
18	7,8	–	8,0	6,6
19	8,3	–	9,1	6,6
20	6,4	7,7	7,3	7,7
21	7,8	8,2	8,5	8,0
23	7,8	8,1	8,2	7,9
24	7,4	7,9	8,3	8,4
25	8,2	8,6	9,1	7,5

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



pharmazeutisch unbedenkliche Säure- und Basenadditionssalze davon, stereochemisch isomere Formen davon und N-Oxidformen davon, wobei:

X für CH₂, N-R⁷, S oder O steht;

R⁷ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl und Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyl ausgewählt ist;

R¹ und R² jeweils aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, -OSO₂H, -OSO₂CH₃, Alkyloxy, Alkyloxyalkoxy, Alkyloxyalkoxyalkoxy, Tetrahydrofuranlyoxy, Alkylcarbonyloxy, Alkyloxyalkylcarbonyloxy, Pyridinylcarbonyloxy, Alkylcarbonyloxyalkoxy, Alkyloxycarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkenylcarbonyloxy, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkoxy, -N-R¹⁰R¹¹, Alkylthio, Alk und Het ausgewählt sind,

mit den Maßgaben, daß mindestens einer der Reste R¹ und R² aus der Gruppe bestehend aus Alk und Het ausgewählt ist und der Het-Rest über eine C-C-Bindung an den anellierten Phenylring gebunden ist;

Alk für Cyano, CN-OH, CN-Oxyalkyl, Alkyl, Alkyloxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkyl, Alkyloxyalkoxyalkoxyalkyl, Alkylcarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxyalkyl, Alkyloxycarbonylalkyl, Ar-Alkyl, Ar-Carbonylalkyl, Ar-Oxyalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, Mono- oder Di(alkylcarbonyl)aminoalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonylalkyl, Het-Alkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Alkyloxyalkylcarbonyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl, Ar-Carbonyl und Ar-Oxycarbonyl steht;

Ar für gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Alkyl-, Formyl-, Alkyloxy- oder Aminoreste substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht;

Het für einen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Het¹, Het² und Het³ steht;

Het¹ für einen aliphatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl, Dioxolyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl und Tetrahydrofuryl steht;

Het² für einen teil aromatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus 2H-Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl und Pyrazolinyl steht;

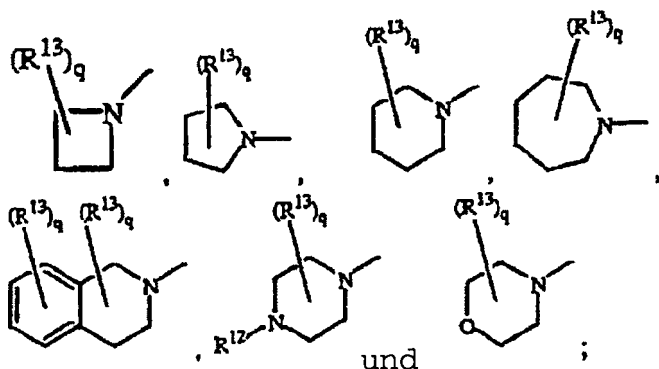
Het³ für einen aromatischen monocyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl oder einen aromatischen bicyclischen heterocyclischen Rest aus der Gruppe bestehend aus Chinolinyl, Chinoxalinyll, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl,

Benzisothiazolyl, Benzofuranyl und Benzothieryl steht;

wobei jeder Het¹-, Het²- und Het³-Rest gegebenenfalls an einem Kohlenstoff- oder Heteroatom durch Halogen, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Formyl, Alkylcarbonyl oder Pyridinyl substituiert sein kann;

R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Pyrrolidinylalkyl, Piperidinylalkyl, Homopiperidinylalkyl, Piperazinylalkyl, Morpholinylalkyl, Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Ar-Carbonyl, Pyridinylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl, Mono- oder Di(Ar)aminocarbonyl, Mono- oder Di(alkyloxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, Pyrrolidinylcarbonyl, Aminoiminomethyl, Alkylaminoiminomethyl, N-Benzylpiperazinyliminomethyl, Alkylsulfonyl und Ar-Sulfonyl ausgewählt sind; oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem N einen einwertigen Rest aus der Gruppe bestehend aus



bilden können, wobei:

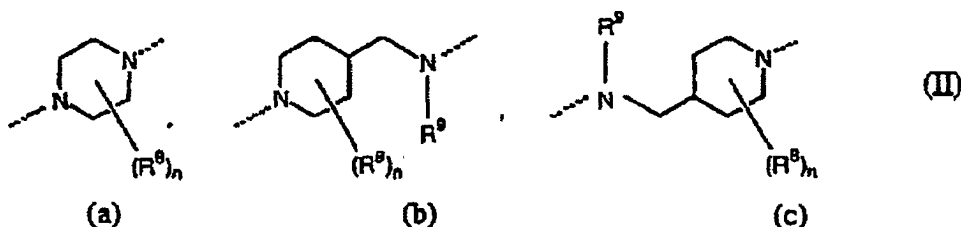
R¹² aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Ar-Alkyl, Ar-Alkenyl, Alkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Alkyloxyalkylcarbonyl und Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl ausgewählt ist;

wobei jeder Ring gegebenenfalls mit q Resten R¹³ substituiert ist, wobei jeder Rest unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Oxo, Ar, Ar-Alkyl, Ar-Alkenyl und Alkyloxycarbonyl ausgewählt ist und q für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 6 steht; oder

R¹ und R² gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R¹-R²- aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂- und -CH=CH-CH=CH bilden können;

a und b Asymmetriezentren sind; (CH₂)_m für eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit m Kohlenstoffatomen steht, wobei m für eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 4 steht;

Pir für einen Rest gemäß einer der Formeln (IIa), (IIb) oder (IIc)



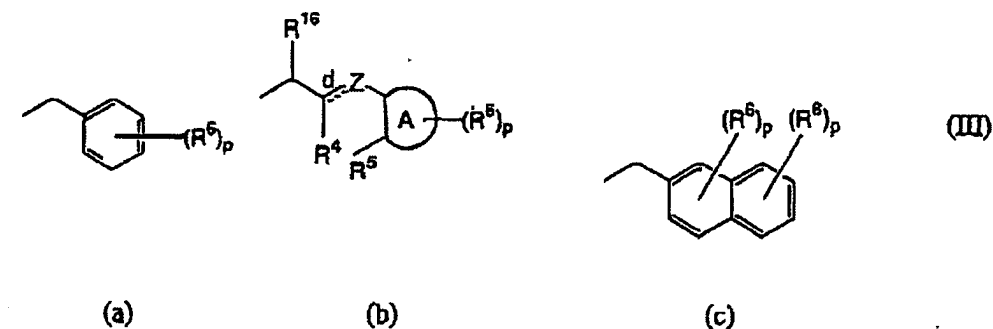
steht, der gegebenenfalls durch n Reste R⁸ substituiert ist, wobei

R⁸ jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Halogen und Alkyl ausgewählt ist;

n für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 5 steht;

R⁹ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl und Formyl ausgewählt ist;

R³ für einen Rest gemäß einer der Formeln (IIIa), (IIIb) oder (IIIc)



steht, wobei:

d für eine Einfachbindung steht, wenn Z für einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{Alkyl})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-$ und $-\text{SH}-$ steht; oder d für eine Doppelbindung steht, wenn Z für einen dreiwertigen Rest der Formel $=\text{CH}-$ oder $=\text{C}(\text{Alkyl})-$ steht;

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen homocyclischen oder heterocyclischen Ring aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyranyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Furanyl, Oxadiazolyl und Isoxazolyl steht;

p für eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 6 steht;

R^4 für Alkyl steht;

R^5 aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar, Biphenyl, Halogen und Cyano ausgewählt ist; oder R^4 und R^5 gemeinsam einen zweiwertigen Rest $-\text{R}^4-\text{R}^5-$ aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Alkyl})-$, $-\text{N}(\text{Alkyl})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ and $-\text{OCH}_2-$ bilden können;

R^6 jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Halogen, Carboxyl, Alkyl, Ar, Alkyloxy, Ar-Oxy, Alkylcarbonyloxy, Alkyloxycarbonyl, Alkylthio, Mono- und Di(alkyl)amino, Alkylcarbonylamino, Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyl, Mono- und Di(alkyl)aminocarbonyloxy und Mono- und Di(alkyl)aminoalkyloxy ausgewählt ist; oder

zwei vicinale Reste R^6 gemeinsam einen zweiwertigen Rest $-\text{R}^6-\text{R}^6-$ aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bilden können;

R^{16} aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Ar und Ar-Alkyl ausgewählt ist;

Alkyl für einen geraden oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert ist;

Alkenyl für einen geraden oder verzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit einer oder mehreren Doppelbindungen steht, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere Halogen-, Cyano-, Oxo-, Hydroxy-, Formyl- oder Aminoreste substituiert ist; und

Halogen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $\text{X} = 0$; $m = 1$; Pir für einen Rest der Formel (IIa) mit $n = 0$ steht; R^3 für einen Rest der Formel (IIIb) steht, wobei d für eine Doppelbindung steht und Z für einen dreiwertigen Rest der Formel $=\text{CH}-$ steht, A für einen Phenylring steht, R^4 für Alkyl steht, R^5 und R^{16} jeweils für Wasserstoff stehen, R^6 für Wasserstoff oder Halogen steht und $p = 1$.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste R^1 und R^2 aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkyloxy substituiertem Cyano; Alkyl; Hydroxyalkyl; Aminoalkyl; Alkyloxyalkyl; Alkyloxyalkyloxyalkyloxyalkyl; Alkylcarbonyloxyalkyl; Ar-Oxyalkyl; Mono- oder Di(alkyl)aminoalkyl, wobei die Alkylreste gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind; Mono- oder Di(alkylcarbonyl)aminoalkyl; Mono- oder Di(alkyl)aminocarbonyl; Piperidinylalkyl; Morpholinylalkyl und gegebenenfalls durch Alkylcarbonyl substituiertem Thienyl ausgewählt ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit dem folgenden Namen:

- 8-Methoxy-7-methyl-3-[4-(2-methyl-3-phenylallyl)-piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol (Verbindung 2);
- {8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno-[4,3-c]isoxazol-7-yl}-methanol (Verbindung 4);
- 7-Methoxymethyl-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol (Verbindung 5);
- 8-Methoxy-7-(2-methoxy-ethoxymethoxymethyl)-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol (Verbindung 6);
- Essigsäure-8-methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenylallyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethylester (Verbindung 7);
- 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-7-phenoxyethyl-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol (Verbindung 8);
- 2-(Methyl-{3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethyl}-amino)-ethanol (Verbindung 9);
- 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-7-morpholin-4-ylmethyl-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol (Verbindung 10);

- 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbaldehydoxim (Verbindung 11);
 - 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbaldehyd-O-methyl-oxim (Verbindung 12);
 - 3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-yl-methyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbonitril (Verbindung 13);
 - N-{3-[4-(2-Methyl-3-phenyl-allyl)-piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-ylmethyl}-acetamid (Verbindung 15);
 - 8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-carbonsäureethylamid (Verbindung 16);
 -
- 1-(5-{8-Methoxy-3-[4-(2-methyl-3-phenyl-allyl)piperazin-1-ylmethyl]-3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazol-7-yl}-thiophen-2-yl)-ethanon (Verbindung 18).

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medizin.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 7, bei dem man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger vermischt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln.

10. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Wirksamkeit und/oder des Einsetzens der Wirkung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst, Bewegungsstörungen, Psychosen, Parkinson-Krankheit und Körpergewichtsstörungen, wobei man bei der Behandlung eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-5 und eine oder mehrere andere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht.

12. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depression, Angst und Körpergewichtsstörungen, bei dem man eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln und eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-5 gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, bei dem man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Antidepressiva, Anxiolytika und Antipsychotika und Anti-Parkinson-Mitteln und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger vermischt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen