

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Oktober 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/72306 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/505, 31/495, A61P 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 25/36 (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03411 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. März 2001 (26.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 15 211.2 27. März 2000 (27.03.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser Wilhelm Str. 31, 67059 Ludwigshafen (DE). TREIBER, Hans, Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, 68782 Brühl (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORE, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Str. 5, 67373 Dudenhofen (DE). GROSS, Gerhard [DE/DE]; Wimpfelingstr. 5, 67346 Speyer (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF DOPAMINE-D₃ RECEPTOR LIGANDS FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DOPAMIN-D₃-REZEPTOR-LIGANDEN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one compound of the general formula (I): L - D - B - G, wherein L and G represent aromatic, optionally heterocyclic groups, D is an aliphatic or heteroaliphatic link, and B is a 6-, 7- or 8-membered, saturated or unsaturated ring, bound via the 1 position to D and via the 4 or 5 position to G, and having one or two nitrogen heteroatoms, for treating disorders of the central nervous system, and especially for treating psychiatric or neurological disorders. The inventive compounds are especially useful in drug therapy.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I): L - D - B - G, worin L und G für aromatische, gegebenenfalls heterocyclische Reste stehen, D ein aliphatisches oder heteroaliphatisches Bindeglied und B ein 6-, 7- oder 8-gliedriger, über die 1-Position an D und über die 4- oder 5-Position an G gebundener, gesättigter oder ungesättigter Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen ist, zur Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems und insbesondere von Störungen, die dem psychiatrischen oder neurologischen Formenkreis zuzuordnen sind. Besondere Vorteile bieten diese Verbindungen bei der Suchtbekämpfung.



WO 01/72306 A1

Verwendung von Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems.

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, vor allem die Behandlung psychischer
10 Störungen, die durch psychotrope Substanzen vermittelt werden.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.
15 min.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie, Depression und Parkinson'sche
20 Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

25 Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

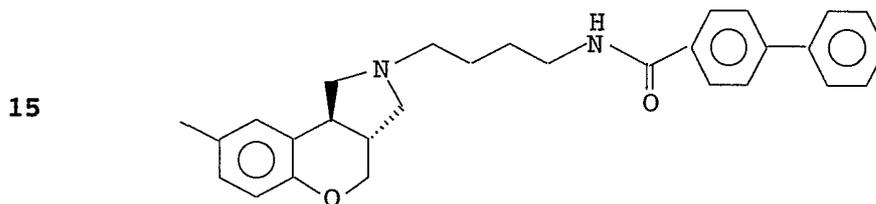
In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).
30

35 Mittlerweile teilt man die Dopamin-Rezeptoren in zwei Familien ein. Einerseits die D₂-Gruppe bestehend aus D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren, andererseits die D₁-Gruppe bestehend aus D₁- und D₅-Rezeptoren. Während D₁- und D₂-Rezeptoren weit verbreitet sind, schei-
40 nen D₃-Rezeptoren hingegen regioselektiv exprimiert zu werden. So findet man diese Rezeptoren vorzugsweise im limbischen System, den Projektionsbereichen des mesolimbischen Dopaminsystems, vor allem im Nucleus accumbens, aber auch in anderen Bereichen, wie der Amygdala. Wegen dieser vergleichsweise regioselektiven Ex-
45 pression gelten D₃-Rezeptoren als nebenwirkungsarmes Target, und es wird angenommen, dass ein selektiver D₃-Ligand wohl die Eigenschaften bekannter Antipsychotika, nicht aber ihre Dopamin-D₂-Re-

2

zeptor-vermittelten neurologischen Nebenwirkungen haben sollte (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

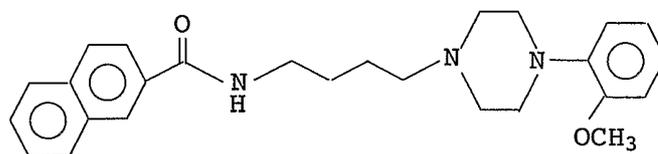
Selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden sind bekannt. Beispielsweise wird in Dubuffet et al. (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 2059-2064, eine Substanz der Formel



20

oder in EP 779 284 sowie Pilla et al. (1999) *Nature* 400, 371-375 eine Substanz der Formel

25



30

genannt. Weitere Arylpiperazine mit selektiver Affinität zu Dopamin-D₃-Rezeptoren werden von P.J. Murray et al. in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 5, No. 3, 219-222 (1995) beschrieben.

Weitere Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen, sind aus der WO 96/02519; WO 96/02520; WO 96/02249; WO 96/02246; WO 97/25324; WO 99/02503 und WO 98/05178 bekannt. Bekanntermaßen sind diese Verbindungen zur Behandlung von Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen brauchbar.

45 Nach wie vor besteht ein erheblicher Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten diverser Erkrankungen des Zentralen Nervensystems. Beispielsweise kann Suchtphänomenen und damit in Zusammen-

3

hang stehenden Störungen der Psyche und des Verhaltens drogen-
 oder arzneimittelabhängiger Individuen in vielen Fällen bisher
 nur unzureichend begegnet werden. Während Heroinabhängigkeit wohl
 mit Opioid-Agonisten, z.B. Methadon, behandelt werden kann, gibt
 5 es gegen Kokainmißbrauch zur Zeit noch keine Pharmakotherapie.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte Verbindun-
 gen ein geeignetes pharmakologisches Wirkungsprofil aufweisen, so
 dass sie zur Behandlung diverser Erkrankungen des Zentralen Ner-
 10 vensystems eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung
 wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I

15



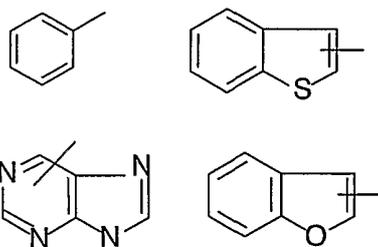
(I)

worin

20 L für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus
 L1 mit 1, 2 oder 3 unter O, N und S unabhängig voneinander
 ausgewählten Heteroatomen

oder einen aromatischen oder heteroaromatischen unter der
 25 Gruppe L2

30



L2

35

ausgewählten Rest steht, wobei L gegebenenfalls 1, 2, 3 oder
 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausge-
 wählt sind unter C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,
 40 OC₁-C₈-Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist; OR¹,
 C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Halogen, CN,
 CONR¹R², COOR¹, NO₂, NR¹R², SR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹R², OSO₂R¹, Ax1
 oder Phenoxy, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Al-
 45 kyl oder Halogen substituiert ist; C₁-C₆-Alkanoyl oder Ben-
 zoyl;

worin

- 5 Ax1 für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen steht,
- wobei Ax1 gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist; C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR¹, COOR¹, NR¹R², NO₂, SR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹R², oder Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR¹R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist; und wobei der erwähnte heterocyclische aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;
- 20 R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, steht;
- R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR¹ oder CO₂R¹ steht;
- 25 D für eine C₁-C₁₈-Alkylengruppe oder eine C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe, die wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², C₃-C₆-Cycloalkyl, CO, CONR², CH₂, einer Doppel- und einer Dreifachbindung, wobei R² wie oben definiert ist, steht;
- 30 B für einen 6-, 7- oder 8-gliedrigen gesättigten Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen steht, wobei sich die Stickstoffheteroatome in 1,4- oder 1,5-Position befinden und der Ring in 1-Position an den Rest D und in 4- oder 5-Position an den Rest G gebunden ist und wobei der Ring außerdem eine Doppelbindung in 3- oder 4-Position aufweisen kann;
- 35 G für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht,
- wobei G gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR¹, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, SO₃R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyc-
- 45

5

- clischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 unter O, S und N unabhängig voneinander ausgewählten Heteroatomen, wobei
- 5 der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂, oder CF₃,
- wobei G gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert
- 10 sein kann;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren,

- 15 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems, die auf Dopamin D₃-Liganden ansprechen.

Unter Störungen des Zentralen Nervensystems versteht man Störungen, die Rückenmark und vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände bzw. Funktionen angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße

20

25

mäße Behandlung kann auf einzelne Störungen, d. h. Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein, es können aber auch mehrere, gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefaßt sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können.

- 30
- Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem psychiatrische und neurologische Störungen. Hierzu zählen insbesondere organische Störungen, symptomatische Störungen eingeschlossen, wie Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstyp oder
- 35
- Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z. B. bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotype und wahnhafte Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie
- 40
- Störungen bei Belastung; dissoziative Störungen, z.B. Bewußtseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, wie Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in
- 45
- der Kindheit und Jugend liegt, z.B. Hyperaktivität bei Kindern, intellektuelle Defizite, insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), Gedächtnis- und kognitive Störungen

6

gen, z.B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function), Demenz, Narkolepsie und Schlafstörungen, z.B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen; Angstzustände; Delirium; Störungen des Sexuallebens, z.B. Impotenz des Mannes; Eßstörungen, z.B. Anorexie oder Bulimie; Sucht; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.

Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören auch Parkinson und Epilepsie und insbesondere die damit in Zusammenhang stehenden affektiven Störungen.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung liegen in der Behandlung der zuvor genannten Psychosen und affektiven Störungen, der Behandlung von Sucht bzw. der Behandlung von Störungen der Aufmerksamkeit und des Wach/Schlafverhaltens.

Der Begriff "Sucht" steht erfindungsgemäß für die Abhängigkeit eines Individuums von exogenen und/oder endogenen Reizen und/oder für eine Gewöhnung an exogene und/oder endogene Reize.

20

Die Abhängigkeit kann physischer und/oder psychischer Natur sein.

Eine physische Abhängigkeit kann sich insbesondere in einem Entzugssyndrom manifestieren. Ein Entzugssyndrom ist eine unerwünschte physiologische Veränderung, die beispielsweise dann eintritt, wenn die Intensität eines suchtvormittelnden Reizes verringert wird, bzw. dem Reiz entgegengewirkt wird und insbesondere der Reiz unterbunden wird.

30

Eine psychische Abhängigkeit kann insbesondere von einem Gefühl der Genugtuung und dem Wunsch, den Reiz zu wiederholen, begleitet sein.

Gewöhnung als Sucht kennzeichnendes Merkmal umschreibt den Umstand, die Intensität eines Reizes progressiv erhöhen zu müssen, um eine bestimmte Wirkung erzielen zu können.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung steht der Begriff "Sucht" für Störungen der Psyche und des Verhaltens eines Individuums, die mit suchtvormittelnden Reizen in Zusammenhang stehen. Hierzu gehören vor allem ein suchttypisches Verhalten, insbesondere ein zwanghaftes Verhalten bzw. heftiges Verlangen (Craving) und/oder die überwiegende Ausrichtung individueller Aktivitäten auf das Zuführen suchtvormittelnder Reize.

Erfindungsgemäß wird unterschieden zwischen Sucht, die durch exogene Faktoren ausgelöst ist, und Sucht als Folge endogener Faktoren.

5 Zu exogenen Faktoren gehören vor allem psychotrope Substanzen. Eine psychotrope Substanz im erfindungsgemäßen Sinne kann dadurch gekennzeichnet sein, daß sie in einem Organismus Gewöhnung, physische Abhängigkeit und/oder psychische Abhängigkeit bewirkt. Abhängigkeit im Zusammenhang mit der Verwendung psychotroper Substanzen kann auch mit dem Begriff Drogenabhängigkeit bezeichnet
10 werden.

Zu Abhängigkeit bewirkenden Substanzen gehören insbesondere diejenigen, die auf das zentrale Nervensystem wirken. Wirkungen in
15 diesem Sinne sind vor allem eine Verringerung von Angst und Anspannung, Veränderungen des Gemütszustandes, die vom Betroffenen als angenehm empfunden werden, z.B. gehobene Stimmung oder Euphorie, das Gefühl einer gesteigerten mentalen und/oder physischen Leistungsfähigkeit, eine veränderte sensorische Wahrnehmung und/
20 oder Verhaltensveränderungen.

Eine besondere Gruppe erfindungsgemäß zu behandelnder Suchterkrankungen sind gekennzeichnet durch ein Muster aus Gewöhnung und
25 psychischer Abhängigkeit und in besonderen Fällen auch physischer Abhängigkeit.

Zu endogenen Faktoren gehören insbesondere Störungen von Transmittersystemen, vor allem des dopaminergen Systems. So ist bei-
30 spielsweise Spielsucht erfindungsgemäß behandelbar.

Psychotrope Substanzen werden in anderen Zusammenhängen als Gifte, insbesondere Genußgifte, Arzneimittel, Drogen oder Lösemittel bezeichnet. Zu diesen Substanzen gehören beispielsweise
35 Stimulantien, wie Opioide, z.B. Morphin, Heroin und Codein; amphetaminartige Substanzen, z.B. Amphetamin, Methylphenidat und Kokain; Nikotin; Alkohol; Substanzen, die mit dem GABA-Chlorid-Kanal-Komplex interagieren; Sedativa; Anxiolytika, Hypnotika oder Tranquillizer, z.B. Benzodiazepine und Barbiturate; Halluzino-
40 gene, z.B. LSD; Cannabinoide, z.B. Marijuana; psychomotorische Stimulantien, wie 3,4-Methylen-dioxy-N-methylamphetamine (Ecstasy); Phencyclidin; oder sonstige Stimulantien, Coffein eingeschlossen. Im Rahmen der erfindungsgemäßen Behandlung sind vor allem Störungen in Betracht zu ziehen, die durch Opioide, insbe-
45 sondere Codein, durch amphetaminartige Substanzen, insbesondere Kokain oder Amphetamin, Nikotin und Alkohol vermittelt sind.

8

Eine auf die Suchtbehandlung abzielende besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft vor allem die Behandlung von Suchtsymptomen, wie Entzugserscheinungen, zwanghaftem Verhalten und heftigem Verlangen (Craving) im Hinblick auf die suchterzeugende Substanz(en). Ziel der erfindungsgemäßen Behandlung ist es insbesondere, die vom betroffenen Individuum empfundene Ausprägung und Stärke der Suchtsymptome zu verringern und vorzugsweise zu unterdrücken, so daß gemäß einem besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung die Suchtentwöhnung erleichtert bzw. die Rückfallhäufigkeit in die Sucht nach Abstinenz verringert wird. So betrifft die vorliegende Erfindung eine insbesondere auf die Einnahme und unter Umständen den Mißbrauch psychotroper Substanzen gerichtete Behandlung, wobei vor allem die Motivation zur Sucht verringert wird.

15

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung richtet sich die Behandlung auf Störungen, deren Ursachen zumindest zum Teil auf eine anomale Aktivität von Dopamin-D₃-Rezeptoren zurückzuführen sind.

20

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung richtet sich die Behandlung vor allem auf diejenigen Störungen, die sich über eine Bindung von vorzugsweise exogen zugesetzten Bindungspartnern (Liganden) an Dopamin-D₃-Rezeptoren im Sinne einer zweckmäßigen medizinischen Behandlung beeinflussen lassen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform werden diejenigen Störungen behandelt, die sich durch eine wenigstens partielle Aktivierung an Dopamin-D₃-Rezeptoren beeinflussen lassen. Hierzu gehören eine partielle und auch eine vollständige Agonisierung an Dopamin-D₃-Rezeptoren.

30

Erfindungsgemäß zu behandelnde Erkrankungen sind häufig gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d.h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten.

Durch die erfindungsgemäße Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen.

Hierzu gehören beispielsweise ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der Stimmungslage, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzina-

tionen, Ich-Störungen, Zerfahrenheit, Ambivalenz, Autismus, Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahnideen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerte Spontanität und Entschlußkraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, Entzugssyndrome bei Abhängigkeit, maniforme Syndrome, Erregungs- und Verwirrtheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z.B. Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z.B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie, Hypochondrie und ähnliches.

Eine Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne umfasst nicht nur die Behandlung akuter oder chronischer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen sondern auch eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) insbesondere als Rezidiv- oder Phasen-Prophylaxe. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln.

Erfindungsgemäß verwendet man zur Behandlung der vorstehend genannten Indikationen wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den eingangs genannten Bedeutungen. Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen, können auch Enantiomerengemische, insbesondere Racemate, Diastereomerengemische, Tautomerengemische, vorzugsweise jedoch die jeweiligen im Wesentlichen reinen Enantiomere, Diastereomere und Tautomere eingesetzt werden.

Ebenfalls brauchbar sind physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, vor allem Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

Begriffe wie Alkyl, Alkoxy, etc. umfassen geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, wie CH_3 , C_2H_5 , n-Propyl, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-Butyl, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$, 2-Methylpropyl, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, n-Pentyl oder n-Hexyl, insbesondere CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, vor-

10

zugsweise mit - soweit nichts anderes angegeben ist - 1 bis 8, insbesondere 1 bis 6 und besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

5 Zu substituiertem "Alkyl, Alkoxy, etc." gehören insbesondere:

Halogenalkyl, d.h. Alkyl, das partiell oder vollständig, insbesondere 1-, 2-, 3- oder 4-fach durch gleiche oder unterschiedliche Halogenatome, vorzugsweise in α - oder ω -Position, substituiert ist, also z.B. CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CF_2Cl , 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl, wobei CF_3 , CHF_2 , CF_3Cl und CH_2F besonders bevorzugt sind;

Halogenalkoxy, d.h. Alkoxy, das partiell oder vollständig, insbesondere 1-, 2-, 3- oder 4-fach durch gleiche oder unterschiedliche Halogenatome, vorzugsweise in α - oder ω -Position, substituiert ist, also z.B. die den vorstehend aufgezählten Halogenalkylresten entsprechenden Halogenalkoxyreste;

20 Alkoxyalkyl, d.h. durch Alkoxy substituiertes Alkyl, also z.B. CH_2OCH_3 oder 2-Methoxyethyl;

Hydroxyalkyl, d.h. Alkyl, das durch Hydroxy vorzugsweise einfach substituiert ist, z.B. Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl;

25

Phenylalkyl, d.h. Alkyl, das durch Phenyl vorzugsweise einfach substituiert ist, z.B. Benzyl oder Phenylethyl.

Der Begriff "Cycloalkyl" umfasst mono- oder bicyclische, gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, etc., vorzugsweise mit - soweit nichts anderes angegeben ist - 3 bis 9, insbesondere 3 bis 6 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatomen.

35 Der Begriff "Alkenyl" umfasst geradkettige oder verzweigte, ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppen, die vorzugsweise eine Doppelbindung aufweisen, wie Ethenyl, Prop-2-en-1-yl, etc., vorzugsweise mit - soweit nichts anderes angegeben ist - 2 bis 8, insbesondere 2 bis 6 und besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Der Begriff "Alkinyl" umfasst geradkettige oder verzweigte, ungesättigte Alkylgruppen, die vorzugsweise eine Dreifachbindung aufweisen, wie Ethinyl, Prop-2-in-1-yl, etc., vorzugsweise mit - soweit nichts anderes angegeben ist - 2 bis 8, insbesondere 2 bis 6 und besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Alkanoyl meint CO-Alkyl, z.B. Acetyl.

Der Begriff "Alkylen" umfasst geradkettige oder verzweigte Reste, wie Methylen, Eth-1,1-ylen, Eth-1,2-ylen, Prop-1,1-ylen,
5 Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, Prop-2,2-ylen, But-1,1-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-1,4-ylen, But-2,2-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,1-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,2-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, Pent-3,3-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methyl-
10 but-1,4-ylen, etc., vorzugsweise mit - soweit nichts anderes angegeben ist - 1 bis 18, insbesondere 3 bis 10 und besonders bevorzugt 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. In Zusammenhang mit der Gruppe D können diese Reste eine oder mehrere Reste Z umfassen, so daß sich Alkylenreste ergeben können, deren Kohlenstoffkette durch
15 einen oder mehrere Reste Z unterbrochen ist oder in denen gesättigte Bindungen durch ungesättigte Bindungen (Alkenylen; Alkinylen) ersetzt sind. So können sich geradkettige oder verzweigte ungesättigte Reste ergeben, deren Anzahl und Anordnung der Kohlenstoffatome derjenigen der zuvor genannten Alkylenreste ent-
20 spricht, wobei jedoch eine oder mehrere Einfachbindungen durch entsprechende ungesättigte Doppel- bzw. Dreifachbindungen ersetzt sind.

Der Begriff "Halogen" umfasst ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-
25 atom und insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

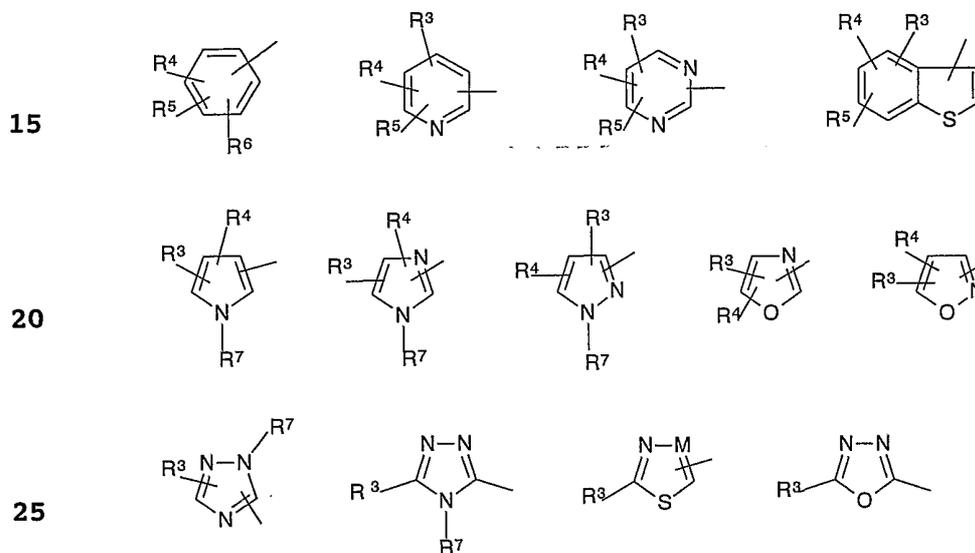
Der Begriff "heterocyclischer Rest" umfasst insbesondere 5- und 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die aromatisch oder nicht-aromatisch, mono- oder bicyclisch, und/oder benzoannelliert sein
30 können, mit vorzugsweise - soweit nichts anderes angegeben ist - 1, 2, 3 oder 4, gleichen oder verschiedenen, unter O, S und N ausgewählten Heteroatomen. Hierzu gehören vor allem Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyrrolyl, Furanyl, Pyrazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Thiadiazolyl und Triazolyl.
35

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen setzen sich aus vier Strukturelementen L, D, B und G in der gemäß Formel I gegebenen Anordnung zusammen. Zwei dieser Gruppen, nämlich L und G stehen für aromatische carbocyclische oder heterocyclische Ringsysteme, die gegebenenfalls auch substituiert sein können. Bei der Gruppe D als Bindeglied zwischen L und B handelt es sich in der Regel um einen aliphatischen oder heteroaliphatischen Rest
45 mit einer Kettenlänge von vorzugsweise mindestens vier Atomen. Die Anknüpfung an den Rest L erfolgt vorteilhafterweise über eine Funktionalität. Insbesondere werden dort Amid-, Ester-, Ether-

12

und bevorzugt Thioether-Bindungen ausgebildet. Dabei sitzen die Carbonylgruppen von Amid- oder Esterbindungen vorzugsweise am Aromaten. Bei der Gruppe B als Bindeglied zwischen D und G handelt es sich um einen heteroalicyclischen Rest, der in der Regel 5 über ein Stickstoffatom an D gebunden ist. Die Verknüpfung mit G ist in gewissen Grenzen variabel, sie sollte aber zu einem akzeptablen Abstand von D und G führen, weshalb die Anknüpfungspunkte vorteilhafterweise in 1,4- oder 1,5-Position gewählt sind.

10 L steht vorzugsweise für einen der folgenden Reste:



worin

30 R^3 für $Ax1$, OR^1 , R^1 , C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, Halogen, CN, $CONR^1R^2$, $COOR^1$, NO_2 , NR^1R^2 , SR^1 , OSO_2R^1 , SO_2R^1 steht;

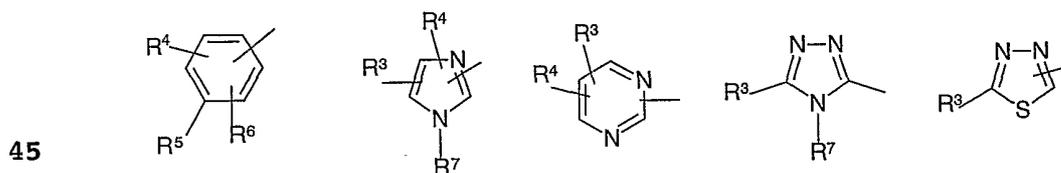
R^4 bis R^6 unabhängig voneinander für H, C_1-C_6 -Alkyl, OR^1 , CN, NR^1R^2 , SR^1 , CF_3 stehen;

35

R^7 für H, C_1-C_6 -Alkyl oder C_3-C_6 -Cycloalkyl steht;

M für N oder CR^1 steht.

40 Besonders bevorzugt steht L für einen der folgenden Reste:



worin

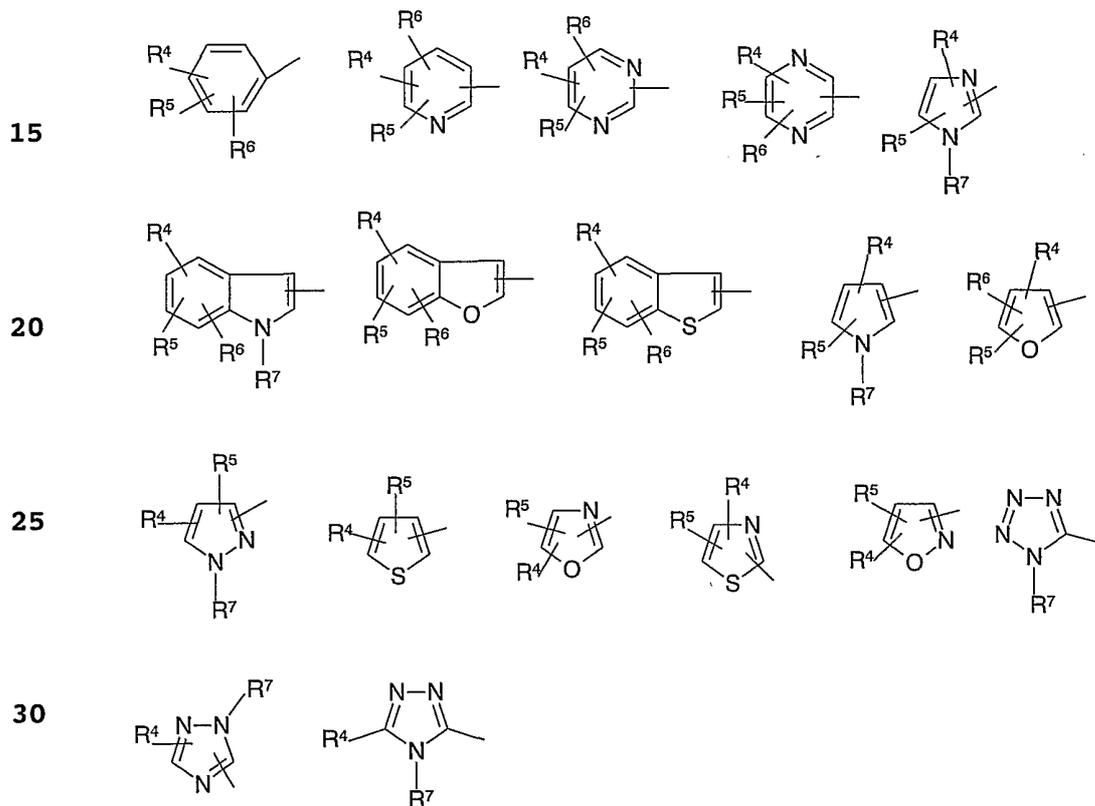
R³ für Ax1, R¹, COOR¹, NO₂, NR¹R², SR¹, OSO₂CF₃, SO₂R¹, CF₃, CHF₂ steht,

5

R⁴ bis R⁶ für H, C₁-C₆-Alkyl, OR¹, NR²R² stehen;

R⁷ für H, C₁-C₆-Alkyl steht.

10 Ax1 steht bevorzugt für einen der folgenden Substituenten:



35 worin

R⁴ bis R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen;

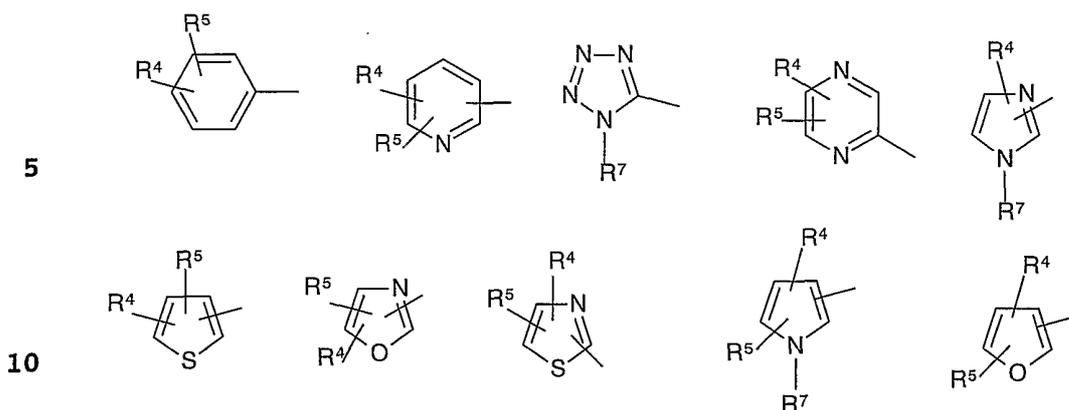
R⁷ bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl steht.

40

Besonders bevorzugt steht Ax1 für einen der folgenden Substituenten:

45

14



worin R^4 bis R^6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R^7 bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

15

Insbesondere bevorzugt sind die vorstehend angegebenen Phenyl-, Pyrazinyl-, Pyridyl- und Pyrrollylsubstituenten.

Ax1 substituiert bevorzugt Triazolyl, insbesondere Triazol-5-yl
20 in 3-Position.

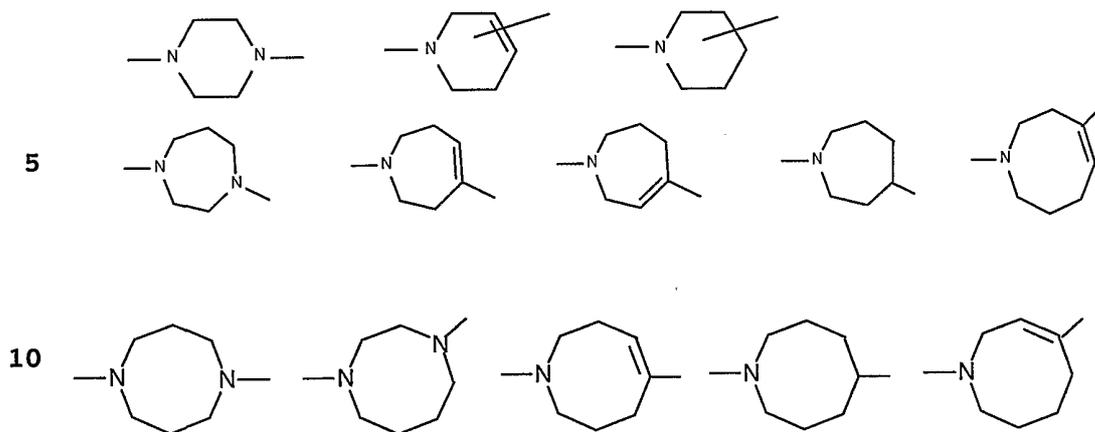
D steht vorzugsweise für eine C_4 - C_{10} -Alkylengruppe oder eine Z umfassende C_3 - C_{10} -Alkylengruppe, wobei die Gruppe Z ausgewählt ist unter O, S, NR^2 , C_3 - C_6 -Cycloalkyl, CO, $CONR^2$, CH_2 , einer Doppel-
25 und einer Dreifachbindung, und eine oder mehrere gleiche oder verschiedene Gruppen Z in der Alkylengruppe vorhanden sein können.

Wenn die Alkylengruppen wenigstens eine der Gruppen Z umfassen,
30 können diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle und insbesondere in Position 1 oder 2 der Gruppe D (vom Rest L her gesehen) angeordnet sein. Die Reste $CONR^2$ und COO sind vorzugsweise so angeordnet, dass jeweils die Carbonylgruppe dem Rest L zugewandt ist. Besonders bevorzugt steht D für $-Z-C_3-C_6$ -Alkylen oder
35 $-Z-C_3-C_6$ -Alkenylen, insbesondere für $-Z-CH_2CH_2CH_2-$,
 $-Z-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$,
 $-Z-CH_2C(=CH_2)CH_2-$, $-Z-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ oder für einen linearen $-Z-C_7-C_{10}$ -Alkylenrest, wobei Z an den Rest L gebunden ist. Z steht vorzugsweise für CH_2 , O und insbesondere S. Weiterhin bevorzugt
40 steht D für $-C_4-C_{10}$ -Alkylen oder $-C_4-C_{10}$ -Alkenylen, insbesondere
 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2-$,
 $-CH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH_2C(=CH_2)CH_2-$ oder $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

B steht vorzugsweise für einen der folgenden Reste:

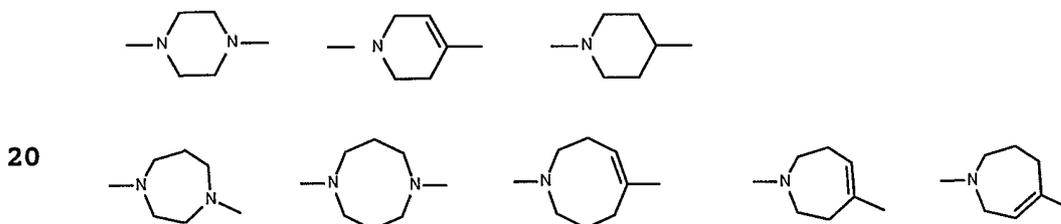
45

15



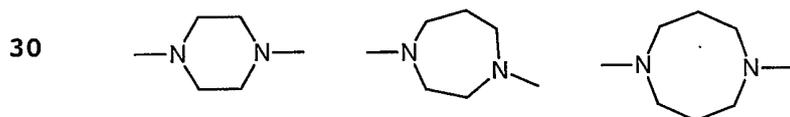
Von diesen Resten sind besonders bevorzugt die folgenden Reste:

15



25 die im Folgenden mit B1 bezeichnet werden.

Insbesondere bevorzugt sind die folgenden Reste:



die im Folgenden mit B2 bezeichnet werden.

35

Die Gruppe G kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten, vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, die sich insbesondere in m-Stellung und/oder p-Stellung befinden, aufweisen. Diese Substituenten werden vorzugsweise ausgewählt unter C₁-C₆-Alkyl, Halo-

40 gen-C₁-C₆-alkyl, NO₂, CN, CO₂R¹, Halogen, insbesondere Chlor, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Steht einer der Substituenten für C₁-C₆-Alkyl, so ist eine ver-

45 zweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

16

Vorzugsweise steht G für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

Wenn einer der Substituenten der Gruppe G für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen- oder Pyrazolrest, wobei ein Pyrrol-, Pyrrolidin-, Pyrazol- oder Thienylrest bevorzugt ist.

10

Wenn einer der Substituenten des Restes G für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

15 Wenn G mit einem carbocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalinrest.

In Substituenten OR^1 steht R^1 vorzugsweise für H, Alkyl, CF_3 , CHF_2 oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht OR^1 für Methoxy, Trifluormethoxy oder Phenoxy.

In Substituenten $COOR^1$ steht R^1 für H oder Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht $COOR^1$ für Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, i-Propoxy-carbonyl, n-Butoxy-carbonyl oder t-Butoxy-carbonyl.

In Substituenten SR^1 steht R^1 vorzugsweise für Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht SR^1 für Thiomethyl.

30

In Substituenten SO_2R^1 steht R^1 vorzugsweise für H oder Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht SO_2R^1 für Methylsulfonyl.

In Substituenten OSO_2R^1 steht R^1 für Wasserstoff oder Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht OSO_2R^1 für OSO_2CH_3 und OSO_2CF_3 .

35

In Substituenten COR^1 steht R^1 vorzugsweise für H, Alkyl oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht COR^1 für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

40

In Substituenten $CONR^1R^2$ steht R^1 vorzugsweise für H oder Alkyl und R^2 vorzugsweise für H, Alkyl oder COR^1 . Insbesondere bevorzugt steht $CONR^1R^2$ für $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ oder $CONHCOCH_3$.

45

17

In Substituenten NR^1R^2 steht R^1 vorzugsweise für H, Alkyl oder phenylsubstituiertes Alkyl und R^2 für H, Alkyl oder COR^1 . Insbesondere bevorzugt steht NR^1R^2 für NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NH-Benzyl oder $NHCOCH_3$.

5

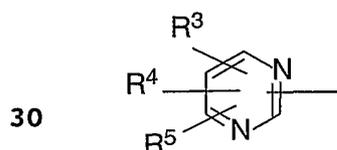
In Substituenten $SO_2NR^1R^2$ steht R^1 vorzugsweise für H oder Alkyl und R^2 vorzugsweise für H, Alkyl oder COR^1 . Insbesondere bevorzugt steht $SO_2NR^1R^2$ für Sulfamoyl.

10 In Gruppen NR^2 steht R^2 vorzugsweise für H, Alkyl, phenylsubstituiertes Alkyl oder COR^1 . Insbesondere bevorzugt steht NR^2 für NH , NCH_3 , $NCOCH_3$ oder NCH_2 -Phenyl.

In Gruppen $CONR^2$ steht R^2 vorzugsweise für H, Alkyl, phenylsubstituiertes Alkyl oder COR^1 . Insbesondere bevorzugt steht $CONR^2$ für $CONH$, $CONCH_3$ oder $CONCH_2$ -Phenyl.

Insbesondere dann, wenn L für Phenyl oder Benzothienyl steht, ist dieser Rest über eine Amidbindung an D gebunden. Mit anderen Worten umfasst D dann wenigstens eine Gruppe $Z = CONR^2$, dessen Carboxylgruppe an den Phenyl- oder Benzothienylrest gebunden ist. In diesem Fall steht R^2 vorzugsweise für Wasserstoff.

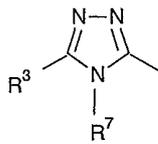
Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man Verbindungen, in denen L für einen Rest der Formel



steht. Die bevorzugte Anbindungsstelle dieses Restes L an D ist die 2-Position. Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsform sind in den Beispielen der WO 96/02519 beschrieben, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man Verbindungen, worin L für einen Rest der Formel

45



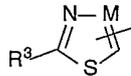
5

steht. Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsform sind in den Beispielen der WO 96/02520 genannt, auf die hiermit Bezug genommen wird.

10

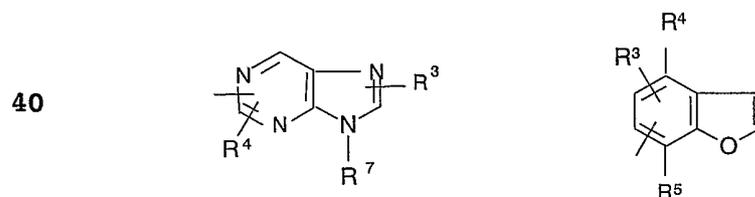
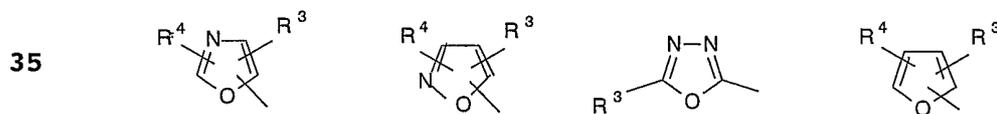
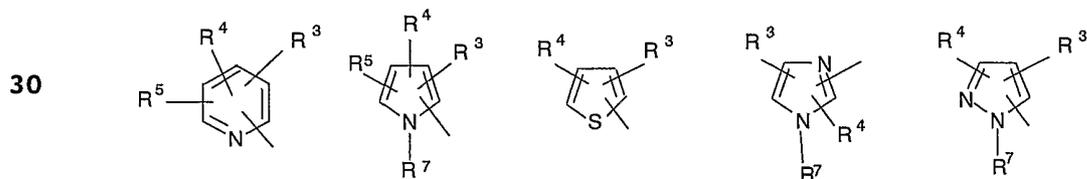
Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man Verbindungen, in denen L für einen Rest der Formel

15



steht, worin M für N oder CR¹ steht. Die Anbindung an D erfolgt für 1,3,4-Thiadiazolgruppen bevorzugt über die 2-Position und für 1,3-Thiazolgruppen bevorzugt über die 5-Position. Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsform sind in den Beispielen der WO 96/02246 genannt, auf die Bezug genommen wird.

25 Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform verwendet man Verbindungen der Formel I, worin L für einen der folgenden Reste steht:



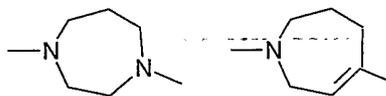
Besonders bevorzugte Reste hieraus sind Pyridinyl und Imidazolyl.
45 Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsform sind in den Beispielen der WO 96/02246 genannt, auf die Bezug genommen wird.

19

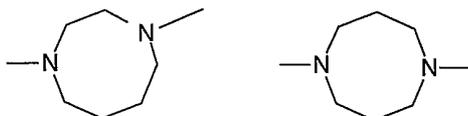
Für die vorstehend beschriebenen besonderen Ausführungsformen gelten die Angaben zu den Resten R¹ bis R⁷ entsprechend.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung 5 verwendet man Verbindungen, worin B für einen 7- oder 8-gliedrigen gesättigten Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen steht, wobei sich die Stickstoffheteroatome in 1,4- oder 1,5-Position befinden und der Ring in 1-Position an den Rest D und in 4- oder 5-Position an den Rest G gebunden ist und wobei der Ring 10 außerdem eine Doppelbindung in 3- oder 4-Position aufweisen kann. Dementsprechend steht B besonders bevorzugt für einen der folgenden Reste:

15



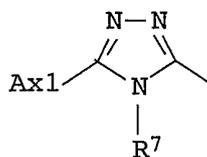
20



25 Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsformen sind in den Beispielen der WO 97/25324 genannt, auf die Bezug genommen wird.

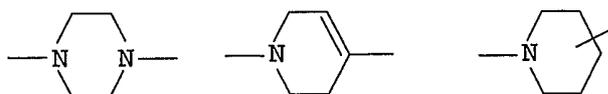
Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man Verbindungen der Formel I, worin L für eine Gruppe 30 der Formel

35



und B für einen der folgenden Reste:

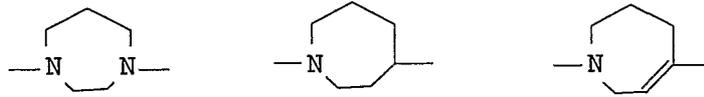
40



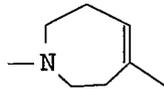
45

oder wenn Ax1 für den 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen Ring, der wie angegeben substituiert sein kann, steht, B auch für einen der folgenden Reste:

20



5



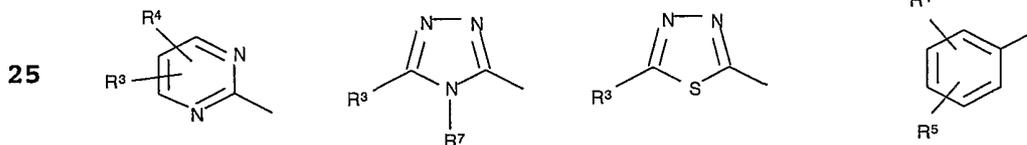
10 stehen kann.

Spezielle Verbindungen dieser Ausführungsform sind in den Beispielen der WO 99/02503 genannt, auf die Bezug genommen wird.

15 Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man eine der in den Beispielen aufgezählten Verbindungen.

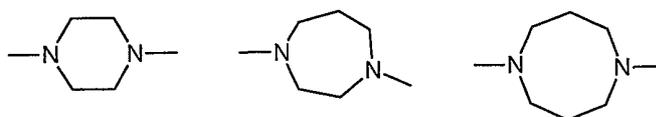
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet man Verbindungen der Formel I, worin

L ausgewählt ist unter



30 D ausgewählt ist unter -Z-C₃-C₆-Alkylen oder -Z-C₃-C₆-Alkenylen, insbesondere -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂- oder -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- und vor allem -Z-CH₂CH₂CH₂- oder -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenresten, insbesondere -Z-(CH₂)₇- oder -Z-(CH₂)₈-, C₄-C₁₀-Alkylen oder C₄-C₁₀-Alkenylen, insbesondere -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -CH₂C(=CH₂)CH₂- oder -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-;

40 B ausgewählt ist unter



45

und

21

G ausgewählt ist unter gegebenenfalls substituiertem Phenyl oder Pyrimidinyl, wobei Substituenten unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind unter Alkyl, vor allem t-Butyl oder Isopropyl, Halogen, vor allem Chlor, CN, NO₂ und Halogenalkyl, vor allem CF₃ und CF₂H;

wobei Z von den oben angegebenen Bedeutungen insbesondere für CONH steht, wenn L Phenyl ist, und in den anderen Fällen für S steht, und R³, R⁴ und R⁵ von den oben angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander insbesondere für Wasserstoff, Amino, Alkylamino oder OH stehen, R³ zudem auch für Ax1 stehen kann, wobei Ax1 bevorzugt Phenyl, Pyrrolyl oder Pyridinyl ist, und R⁷ von den oben angegebenen Bedeutungen insbesondere für Wasserstoff oder bevorzugt für Alkyl steht.

Die vorstehend beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



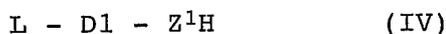
worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, wie beispielsweise Halogen, Alkansulfonyloxy, Arylsulfonyloxy etc., und Z die oben genannten Bedeutungen besitzt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

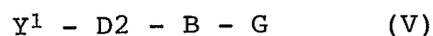


umsetzt; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



worin Z¹ für O, NR¹ oder S und D1 für C₁-C₁₀-Alkylen oder eine Bindung steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



wobei Y¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und D2 für C₂-C₁₀-Alkylen steht, wobei D1 und D2 zusammen 1 bis 18 C-Atome aufweisen,

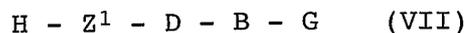
umsetzt; oder

22

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



5 worin Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



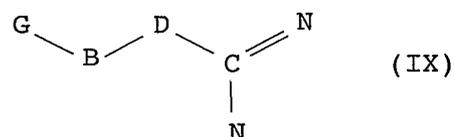
10 worin Z^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt; oder

d) eine Verbindung der Formel (VIII)



15

in eine Verbindung des Typs (IX)



20

überführt,

und diese mit einer Dicarboxyl-Verbindung in bekannter Weise

25 umsetzt; oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel (X)

30



35

mit literaturbekannten Reagenzien, wie z.B. 1,3-Propanedithiol, KCN/Wasser, TMSCN (Trimethylsilylcyanid) oder KCN/Morpholin, wie 40 z.B. beschrieben in

Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207 oder

D. Seebach, Synthesis 1969, 17 und 1979, 19 oder

H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 639 oder

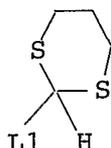
45 van Niel et al., Tetrahedron 1989, 45, 7643

Martin et al., Synthesis 1979, 633,

23

zu den Produkten (Xa) (exemplarisch mit 1,3-Propandithiol)

5



(Xa)

10 umpolt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



15 wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und $D3$ für C_3 - C_9 -Alkylen steht, das eine Gruppe Z enthalten kann, kettenverlängert, wobei man nach Entschützen oder Reduktion Verbindungen der Formel (Ia)

20 $T - Z^3 - D2 - B - G \quad (Ia)$

worin Z^3 für CO oder eine Methylengruppe steht und Z^3 und $D2$ zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen, erhält; oder

25 g) eine Verbindung der Formel (X) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)

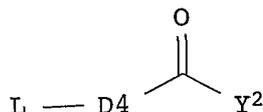


30 worin Y^3 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht, analog zu üblichen Methoden, wie zum Beispiel beschrieben in Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, Band V/1b S. 383 ff oder Bd V/1c S. 575 ff, umgesetzt.

35

Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, die die Gruppe COO oder CONR⁷ umfaßt, kann darin bestehen, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)

40



(XIII)

45

24

worin Y^2 für OH, OC_1-C_4 -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe und D_4 für C_0-C_9 -Alkylen, das eine Gruppe Z enthalten kann, steht, mit einer Verbindung der Formel (XIV)



worin Z^2 für OH oder NR^7 steht, umgesetzt, wobei L, D, B und G die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

10 Die Verbindungen der Formel III sind Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formeln V, VII, VIII.

Verbindungen der Formel III werden hergestellt nach Standardmethoden, wie z.B. beschrieben in J.A. Kiristy et al., J. Med.

15 Chem. 1978, 21, 1303 oder C.B. Pollard, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 2199,

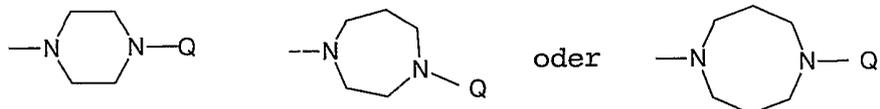
oder indem man

20 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



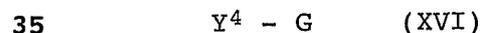
worin B3 für

25



30

und Q für H oder eine übliche Aminoschutzgruppe z.B. Butyloxycarbonyl, Benzyl, oder Methyl, steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



worin Y^4 für $B(OH)_2$, $-SnBu_3$, Trifluormethansulfonyloxy steht oder die für Y^1 angegebenen Bedeutungen besitzt in bekannter Weise umgesetzt; oder

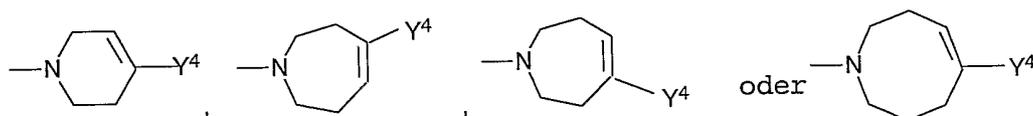
40

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVII)



45 worin B4 für

25



5

steht und Y^4 und Q die oben angegebene Bedeutung besitzen

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVIII)

10 $Y^5 - G$ (XVIII)

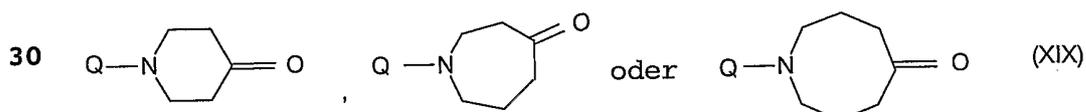
worin Y^5 für Borderivate, wie z.B. $B(OH)_2$ oder eine metallhaltige Abgangsgruppe, z.B. SnR^3 ($R = \text{Butyl oder Phenyl}$) oder Zinkhalogenid steht, wenn Y^4 für Halogen oder Trifluormethylsulfonyloxy steht; oder worin Y^5 für Halogen oder Trifluormethylsulfonyloxy steht, wenn Y^4 für Borderivate, wie z.B. $B(OH)_2$ oder eine metallhaltige Abgangsgruppe, z.B. SnR^3 ($R = \text{Butyl oder Phenyl}$) oder Zinkhalogenid, steht, nach bekannten Verfahren umgesetzt, wie z.B. beschrieben in

20

S. Buchwald et al., *Angew. Chem.* 1995, 107, 1456 oder
 J.F. Hartweg et al., *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3604 bzw.
 J.K. Stille et al., *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 oder
 Pereyre M. et al., "Tin in Organic Synthesis", Butterworth 1987;

25 oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIX)



mit einer Verbindung $M - G$,

35

worin M für ein Metall wie z.B. Li , MgY^6 und Y^6 für Brom, Chlor oder Jod steht, umgesetzt.

$M-G$ kann nach literaturbekannten Methoden erhalten werden.

40

Verbindungen des Typs B sind entweder bekannt oder sie können analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z.B.

1,4- und 1,5-Diazacycloalkane:

45 L. Börjeson et al. *Acta Chem. Scand.* 1991, 45, 621
 Majahrzah et al. *Acta Pol. Pharm.* 1975, 32, 145

1,4-Diazacyclooct-6-ene:

W. Schroth et al. Z. Chem. 1969, 9, 143

1-Azacyclooctanone:

5 N.J. Leonard et al. J. Org. Chem. 1964, 34, 1066

1-Azacycloheptanone:

A. Yokoo et al. Bull Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631

- 10 Verbindungen des Typs L sowie G sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden wie z.B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Lite-
15 ratur oder der vorstehend zitierten Patentliteratur.

Die Verbindungen des Typs der Formel (IV) sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z.B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive He-
20 terocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of He-
terocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zi-
tierten Literatur oder in S. Kubota et al. Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955 oder Vosilevskii et al. Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1975, 23, 955.

25

Weitere Synthesemöglichkeiten ergeben sich dem Fachmann aus den in WO 96/02519, WO 96/02520, WO 96/02249, WO 96/02246, WO 97/25324, WO 99/02503 und WO 98/05178 geschilderten Verfahren und insbesondere aus den dort angegebenen erläuternden Herstellungs-

30 beispielen.

Von den vorstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß insbesondere diejenigen von Vorteil, die eine hohe Affinität zu Dopamin-D₃-Rezeptoren besitzen. In diesem Sinne besonders bevor-
35 zugt sind Verbindungen, die in vitro K_i-Werte von weniger als 1 µM und vor allem von weniger als 200 nM besitzen. Geeignete Testverfahren zur Auswahl dieser Verbindungen sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können Bindungsaffinitäten zu D₃-Rezeptoren in Re-
zeptorbindungsstudien über die Verdrängung von [¹²⁵I]-Iodosulpirid
40 bestimmt werden.

Insbesondere von Vorteil sind diejenigen der zuvor beschriebenen Verbindungen, die selektiv an Dopamin-D₃-Rezeptoren binden. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang vor allem Selektivitäten
45 gegenüber D₁-Rezeptoren, D₄-Rezeptoren, α₁- und/oder α₂-adrenergen-Rezeptoren, serotonergen Rezeptoren, vor allem 5HT_{1A} und

5HT7, muskarinergen Rezeptoren, histaminischen Rezeptoren, Opiat-rezeptoren und insbesondere gegenüber Dopamin-D₂-Rezeptoren.

Auch für diese Rezeptoren sind dem Fachmann einschlägige Testver-
5 fahren zur Bestimmung von Bindungsaffinitäten bekannt. Rezeptor-
bindungsstudien an D₁-, D₂- und D₄-Rezeptoren können beispiels-
weise über die Verdrängung von [³H]SCH23390, [¹²⁵I]Iodosulpirid
bzw. [³H]Spiperon vorgenommen werden.

- 10 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist die Selektivität
 $K_i(D_2)/K_i(D_3)$, die vorzugsweise wenigstens 10, besser noch wenig-
stens 50 und besonders vorteilhaft wenigstens 100 beträgt.

Im Hinblick auf die Effektorfunktion verwendet man gemäß einer
15 besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung diejenigen
der vorstehend genannten Verbindungen, die partielle Dopamin-
D₃-Rezeptor-Agonisten darstellen.

Auch zur Ermittlung von Effektorfunktionen stehen dem Fachmann
20 hinlänglich bekannte Testverfahren zur Verfügung. Beispielsweise
führen D₃-Rezeptor-Agonisten in D₃-exprimierenden Zellen zu einer
Abnahme intrazellulärer cAMP-Spiegel, die direkt über die an sich
bekannte Bestimmung von cAMP oder indirekt beispielsweise über
cAMP-abhängige Reporter bestimmt werden können. Ein weiteres Bei-
25 spiel ist die Erhöhung der Affinität der α -Untereinheit von G-
Proteinen für GTP, die über die Stimulierung der Bindung von
³⁵S-GTP an G-Proteine gemessen werden kann. Die Stimulierung des
³H-Thymidin-Einbaus in D₃-Rezeptor exprimierenden Neuroblastoma-
zellen durch D₃-Rezeptor-Agonisten und die Veränderung intrazellu-
30 lärer pH-Werte durch Veränderungen der Säureexkretion sind wei-
tere Möglichkeiten, Effektorfunktionen erfindungsgemäß zu verwen-
dender Verbindungen zu bewerten.

Geeignete Modelle im Bereich der Suchterkrankungen basieren auf
35 suchttypischen Verhaltensweisen von Tieren, denen psychotrope
Substanzen verabreicht werden. Beispielsweise werden Tiere darauf
trainiert, bei Behandlung mit Wirkstoff eine Taste und bei Be-
handlung mit Placebo eine andere Taste zu drücken. Die Testsub-
stanz wird auf ihre Fähigkeit untersucht, ein derartiges Verhal-
40 ten zu induzieren, die durch eine weitere psychotrope Substanz
induzierte Antwort zu supprimieren oder eine weitere psychotrope
Substanz zu ersetzen. In ähnlicher Weise können die Tiere dahin-
gehend konditioniert werden, daß sie einen bestimmten Ort bevor-
zugen. Ein weiteres Beispiel basiert auf der Fähigkeit eines
45 Wirkstoffes, ein Tier dazu zu bringen, sich diesen Wirkstoff
selbst zu verabreichen, gewöhnlicherweise durch Aktivierung einer
Pumpe, die an einen Katheter angeschlossen ist. Auch die Fähig-

keit eines Wirkstoffs, im Anschluß an eine chronische Verabreichung bei Entzug physische Symptome hervorzurufen, stellt eine Möglichkeit dar, das psychotrope Potential bzw. die Fähigkeit, der psychotropen Wirkung eines bestimmten Wirkstoffes entgegenzu-
5 wirken, zu beurteilen.

Ganz besonders vorteilhaft sind diejenigen Verbindungen, die sowohl die vorstehend beschriebenen vorteilhaften Bindungseigenschaften an Dopamin-D₃-Rezeptoren aufweisen, als auch eine oder
10 mehrere der beispielhaft beschriebenen Effektorfunktionen ausüben. Vorzugsweise führen solche Verbindungen in D₂-exprimierenden Zellen nicht oder erst in wesentlich höherer Konzentration zu den vorstehend beschriebenen Effekten.

15 Von Vorteil sind Verbindungen, die selbst keine psychotrope Wirkung besitzen. Dies kann im Test auch an Ratten beobachtet werden, die nach Verabreichung erfindungsgemäß brauchbarer Verbindungen die Selbstverabreichung von psychotropen Substanzen, beispielsweise Kokain, drosseln.

20

Die vorstehend beschriebenen und weitere in ähnlicher Weise geeignete Testsysteme können die Grundlage bilden für in vitro-Screening-Verfahren, vorzugsweise zum primären Screening, mit denen man aus den beschriebenen Verbindungen diejenigen auslesen
25 kann, die im Hinblick auf die erfindungsgemäße Anwendung besondere Vorteile bieten. Dies ist automatisierbar. Screening-Roboter dienen der effizienten Auswertung der vorzugsweise auf Mikrotiterplatten angeordneten Einzelassays.

30 Eine besonders effektive Technologie zur Durchführung derartiger Verfahren ist der im Bereich des Wirkstoffscreenings bekannte Scintillation Proximity Assay, kurz SPA genannt. Kits und Komponenten zur Durchführung dieses Assays können kommerziell bezogen werden, beispielweise bei Amersham Pharmacia Biotech.

35

Eine weitere besonders effektive Technologie zur Durchführung derartiger Verfahren ist die im Bereich des Wirkstoffscreenings bekannte FlashPlate-Technologie. Kits und Komponenten zur Durchführung dieses Assays können kommerziell bezogen werden, bei-
40 spielweise bei NEN Life Science Products. Dieses Prinzip basiert ebenfalls auf Mikrotiterplatten (96er oder 384er), die mit Scintillationssubstanz beschichtet sind.

Weitere, vor allem zum sekundären Screening geeignete Testverfahren
45 beruhen auf in-vitro und in-vivo Modellen für erfindungsgemäß zu behandelnde Indikationen.

29

Die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Verbindungen beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge eines oder mehrerer Verbindungen, in der Regel der pharmazeutischen und tierarzneilichen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und unterliegt einer medizinischen Beurteilung (Diagnose), die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren miteinbezieht.

Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmalige oder mehrmalige tägliche Verabfolgung gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so daß einem zu behandelnden Individuum eine Tagesdosis von vorzugsweise etwa 1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe bzw. von etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe zugeführt wird.

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung pharmazeutischer Mittel zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres. So werden die Liganden gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht, die einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten mit wenigstens einem erfindungsgemäßen Liganden und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen umfassen. Diese Zusammensetzungen können beispielsweise auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden.

Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine-kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Inhibitoren verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

30

Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden erfindungsgemäße Inhibitoren gewöhnlich mit einem Exzipienten vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff 5 dienen.

Geeignete Exzipienten sind in den einschlägigen Arzneimonographien gelistet. Ferner können die Formulierungen pharmazeutisch akzeptable Träger oder übliche Hilfsstoffe, wie Gleitmittel; 10 Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; 15 Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzen; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; 20 Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle umfassen. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist. 25

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

30 Beispiel 1

5-({3-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}sulfanyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

Beispiel 2

35 5-[(2-Methyl-3-(4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl)propyl)sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

Beispiel 3

40 2-[{3-(4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl)propyl}sulfanyl]-4-pyrimidinol;

Beispiel 4

5-(6-(4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl)hexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

Beispiel 5

1-((2E)-4-[(4-Hydroxy-2-pyrimidinyl)sulfanyl]-2-butenyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]piperazindium-dichlorid;

5 Beispiel 6

4-Methyl-5-[(3-(4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl)propyl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazol-3-amin;

Beispiel 7

10 2-[(3-(4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl)propyl)sulfanyl]-4-pyrimidinol;

Beispiel 8

15 2-({3-[4-(3-Isopropylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}sulfanyl)-4-pyrimidinol;

Beispiel 9

5-[(3-{4-[6-(Trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl}propyl)sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

20

Beispiel 10

5-[(2E)-4-(4-[6-(Trifluormethyl)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl)-2-butenyl)sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

25 Beispiel 11

5-({3-[4-(3,5-Ditert-butylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}sulfanyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-amin;

Beispiel 12

30 5-({7-[4-(3-Isopropylphenyl)-1-piperazinyl]heptyl}sulfanyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

Beispiel 13

35 4-Ethyl-5-[(3-(4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl)propyl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazol-3-amin;

Beispiel 14

40 2-[(3-{4-[2-tert-Butyl-6-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propyl)sulfanyl]-4-pyrimidinol, insbesondere dessen Fumaratesalz;

Beispiel 15

3-(4-{8-[(5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]octyl)-1-piperazinyl}benzonnitril;

45

Beispiel 16

5-[(3-{4-[6-Methyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propyl)sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin;

5 Beispiel 17

4-Methyl-5-[(3-{4-[6-Methyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl}propyl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazol-3-amin;

Beispiel 18

10 5-[(2E)-4-(4-[2-tert-Butyl-6-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl)-2-methyl-2-butenyl)sulfanyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-amin;

Beispiel 19

15 1-[3-(Difluormethyl)phenyl)-4-(3-([4-methyl-5-(methylammonio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl)propyl)piperazin-4-ium-dichlorid;

Beispiel 20

20 5-[(3-[4-(2,6-Ditert-butyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propyl)sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

Die in den Beispielen 1 bis 20 aufgeführten Verbindungen sind selektive Dopamin-D₃-Liganden, deren Affinität zu D₂-Rezeptoren bzw.

25 D₃-Rezeptoren gemäß den in den Referenzbeispielen angegebenen Methoden zu einem Verhältnis $K_i(D_2)/K_i(D_3)$ von mehr als 10 bestimmt wurde.

Referenzbeispiele

30

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

35

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

40

Zellpräparation

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation

45

33

bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

Für den D_3 -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μ M Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10^6 Zellen/250 μ l Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM 125 Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Spiperon bestimmt.

Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

30 2) D_2 -Bindungstest

Zellkultur

HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin- D_2A -Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax ITM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO_2 bei 37°C gehalten.

Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3-5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4 °C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifuga-

34

tion bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Rezeptorbindungstests

5

Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

10

Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 x 10⁵ Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

15

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde

20

mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

25

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC₅₀-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prussoff.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 1 µmolar, insbesondere < 100 nmolar) und hohe Selektivitäten gegenüber dem D₂-Rezeptor.

35

40

45

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I



10

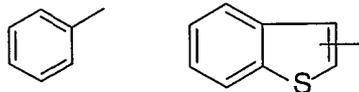
worin

- L für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus L1 mit 1, 2 oder 3 unter O, N und S unabhängig voneinander ausgewählten Heteroatomen

15

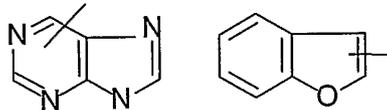
oder einen aromatischen oder heteroaromatischen unter der Gruppe L2

20



L2

25



30

ausgewählten Rest steht, wobei L gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist; OR¹, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Halogen, CN, CONR¹R², COOR¹, NO₂, NR¹R², SR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹R², OSO₂R¹, Ax1 oder Phenoxy, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert ist; C₁-C₆-Alkanoyl oder Benzoyl;

35

40 worin

45

36

- Ax1 für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen steht,
- 5 wobei Ax1 gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist; C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR¹, COOR¹, NR¹R², NO₂, SR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹R², oder Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR¹R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist; und wobei der erwähnte heterocyclische aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;
- 15
- R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, steht;
- 20
- R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR¹ oder CO₂R¹ steht;
- D für eine C₁-C₁₈-Alkylengruppe oder eine C₁-C₁₈-Alkylen-
25 gruppe, die wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², C₃-C₆-Cycloalkyl, CO, CONR², CH₂, einer Doppel- und einer Dreifachbindung, wobei R² wie oben definiert ist, steht;
- 30
- B für einen 6-, 7- oder 8-gliedrigen gesättigten Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen steht, wobei sich die Stickstoffheteroatome in 1,4- oder 1,5-Position befinden und der Ring in 1-Position an den Rest D und in 4- oder 5-Position an den Rest G gebunden ist und wobei der Ring außerdem eine Doppelbindung in 3- oder 4-Position aufweisen kann;
- 35
- G für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht,
- 40 wobei G gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR¹, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, SO₃R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen, aromatischen
- 45

37

oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 unter O, S und N unabhängig voneinander ausgewählten Heteroatomen, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂, oder CF₃,

wobei G gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren,

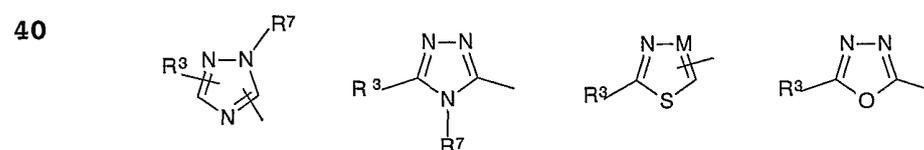
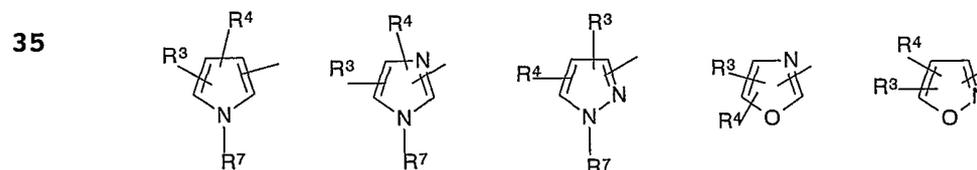
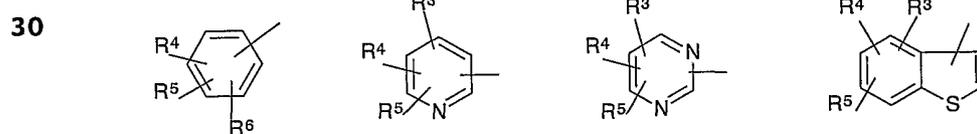
zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, die auf Dopamin D₃-Liganden ansprechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung psychiatrischer Störungen.

3. Verwendung nach Anspruch 2 zur Behandlung von Sucht.

4. Verwendung nach Anspruch 3 zur Behandlung von Störungen, die durch psychotrope Substanzen, insbesondere durch Opiode oder Kokain, vermittelt werden.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer Verbindung der Formel I, worin L für eine Gruppe der Formel



45 steht, worin

38

R³ für Ax1, OR¹, R¹, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Halogen, CN, CONR¹R², COOR¹, NO₂, NR¹R², SR¹, OSO₂R¹, SO₂R¹ steht;

5 R⁴ bis R⁶ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, OR¹, CN, NR¹R², SR¹, CF₃ stehen;

R⁷ für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht;

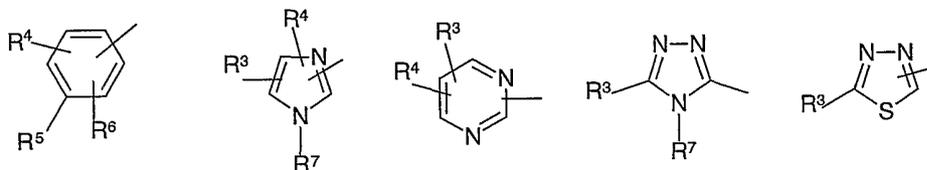
M für N oder CR¹ steht;

10

und die übrigen Reste die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
15 Verbindung der Formel I, worin L für

20



steht, worin

25

R³ für Ax1, R¹, COOR¹, NO₂, NR¹R², SR¹, OSO₂CF₃, SO₂R¹, CF₃, CHF₂ steht,

R⁴ bis R⁶ für H, C₁-C₆-Alkyl, OR¹, NR²R² stehen;

30

R⁷ für H, C₁-C₆-Alkyl steht;

und die übrigen Reste die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

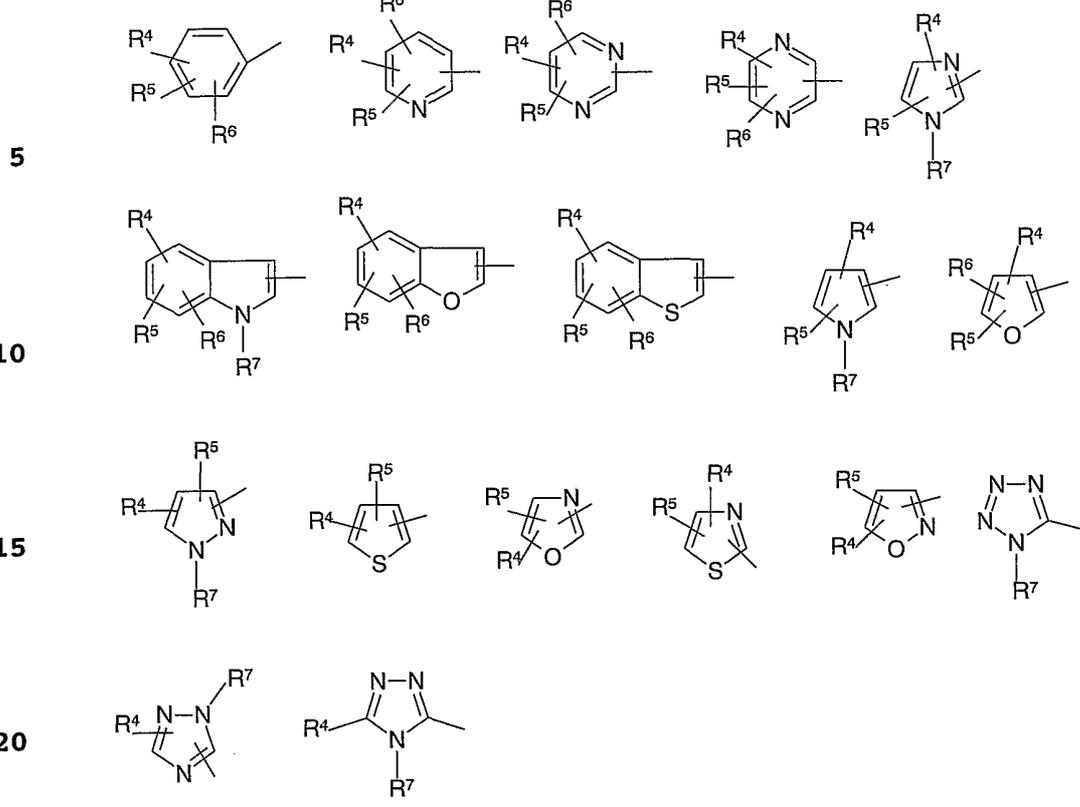
35

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
Verbindung der Formel I, worin Ax1 für einen Substituenten
der Formel

40

45

39



steht, worin

25

R⁴ bis R⁶ die in Anspruch 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen besitzen;

R⁷ für C₁-C₄-Alkyl steht;

30

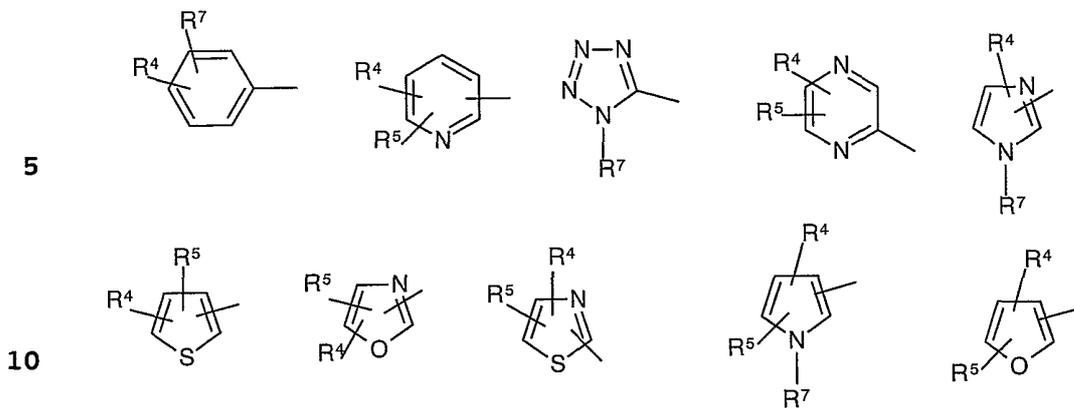
und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen besitzen.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer Verbindung der Formel I, worin Ax1 für einen Substituenten der Formel

40

45

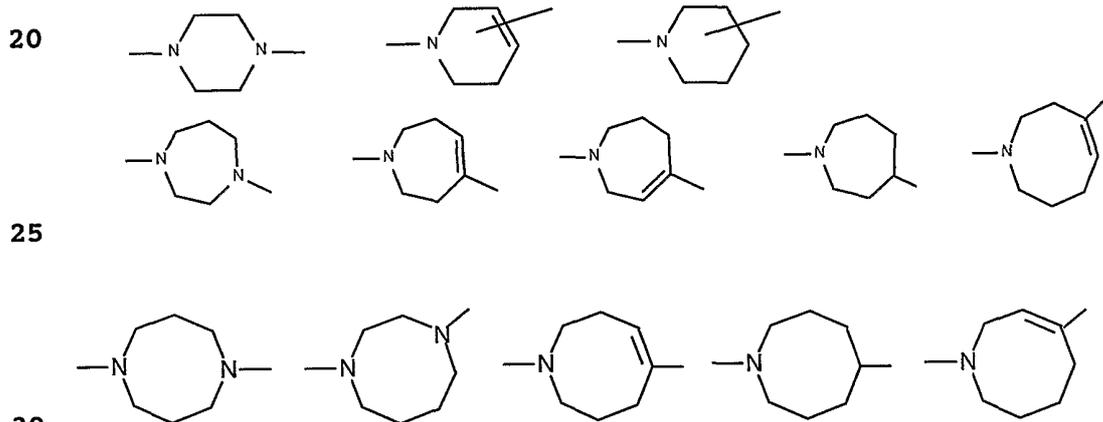
40



steht, worin die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 7 angegebenen Bedeutungen besitzen.

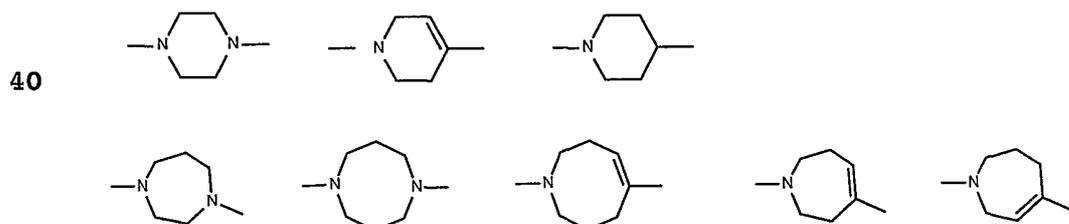
15

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer Verbindung der Formel I, worin B für eine Gruppe der Formel



steht und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen.

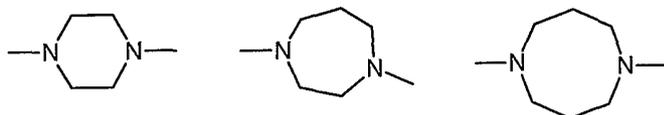
35 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer Verbindung der Formel I, worin B für eine Gruppe der Formel



41

steht und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
5 Verbindung der Formel I, worin B für eine Gruppe der Formel



10

steht und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
15 Verbindung der Formel I, worin D für eine $\text{CONR}^2\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ -Alkylengruppe steht, wenn L eine Gruppe L2 ist, oder, wenn L eine Gruppe L1 ist, D für eine Alkylengruppe oder eine Z umfassende Alkylengruppe mit 4 bis 10 bzw. 3 bis 10 Kohlenstoffatome steht, und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1
20 oder 5 bis 11 genannten Bedeutungen besitzen.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
25 Verbindung der Formel I,

25



- worin D für $-\text{Z-C}_3\text{-C}_6\text{-Alkylen}$, insbesondere $-\text{Z-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
30 $-\text{Z-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z-CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$,
 $-\text{Z-CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{Z-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ oder für einen linearen
 $-\text{Z-C}_7\text{-C}_{10}\text{-Alkylenrest}$ steht;

- und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 11
35 angegebenen Bedeutungen besitzen.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
40 Verbindung der Formel I, worin Z für CH_2 , O oder S steht, und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 13 angegebenen Bedeutungen besitzen.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
45 Verbindung der Formel I, worin G für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl, 2-Pyrimidinyl, 4(6)-Pyrimidinyl oder 5-Pyrimidinyl steht, und die

42

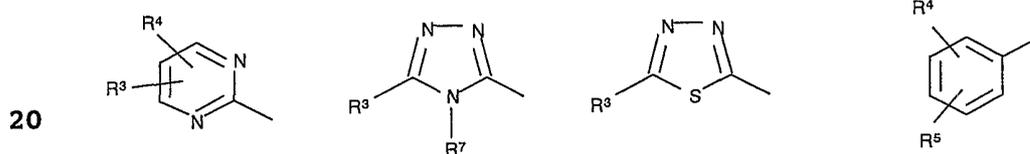
übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 14 genannten Bedeutungen besitzen.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 wenigstens einer
5 Verbindung der Formel I, worin G einen oder zwei Substituenten in m- und/oder p-Stellung aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, CF₃, CHF₂, NO₂, CN, CO₂R¹, Halogen, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl;

10

und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 15 angegebenen Bedeutungen besitzen.

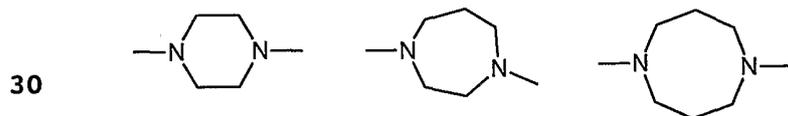
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 einer Verbindung
15 der Formel I, worin L ausgewählt ist unter



D für -Z-(CH₂)₃- oder -Z-(CH₂)₄,

25

B für



und

- 35 G für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht,

und die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 oder 5 bis 16 genannten Bedeutungen besitzen.

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter Application No
 PCT/EP 01/03411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 A61K31/495 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/32 A61P25/34 A61P25/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02503 A (LE BRIS THEOPHILE MARIE ;NEUMANN SCHULTZ BARBARA (DE); BASF AG (DE) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application abstract page 1, line 6 - line 10 page 3, line 40 -page 4, line 2 tables 1-9 claims 1-14 ---	1-17
X	EP 0 779 284 A (INST NAT SANTE RECH MED ;BIOPROJET SOC CIV (FR)) 18 June 1997 (1997-06-18) cited in the application abstract page 10, line 1 - line 21 claims 1-12 --- -/--	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 30 August 2001		Date of mailing of the international search report 06/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr I Application No

PCT/EP 01/03411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 96 02246 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); RENDENBACH M) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application abstract page 4, line 20 - line 30 claims 1-12</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02249 A (RENDENBACH MUELLER BEATRICE ;BACH ALFRED (DE); BASF AG (DE); UNGER) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application abstract page 1, line 3 - line 6 page 5, line 18 - line 28 examples 1-229 claims 1-14</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02519 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); MUNSCHAUER R) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application abstract page 1, line 4 - line 8 page 5, line 1 - line 12 examples 1-192 claims 1-14,17</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02520 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); MUNSCHAUER R) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application abstract page 1, line 6 - line 10 page 3, line 28 -page 4, line 1 examples 1-216 claims 1-13</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 95 25727 A (WARNER LAMBERT CO) 28 September 1995 (1995-09-28) abstract page 1, line 6 - line 16 page 6, line 13 - line 22 claims 1-6</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 92 22542 A (BASF AG) 23 December 1992 (1992-12-23) abstract page 4, line 19 - line 21 examples 1-19 claims 1-4</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No
PCT/EP 01/03411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 49679 A (BANG ANDERSEN BENNY ;FELDING JAKOB (DK); KEHLER JAN (DK); LUNDBECK) 12 July 2001 (2001-07-12) abstract page 1, line 4 - line 7 page 7, line 5 - line 22 examples 1-10 table 1 claims 1-21 -----	1-17

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1-17

Present patent claims 1 to 17 relate to a disproportionately large number of possible compounds/products of which only a small portion are supported in the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT.

In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was restricted to those parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. examples 1 to 20.

Also, the term "diseases of the central nervous system that are responsive to dopamine D3 ligands" is not clear according to the terms of Article 6 PCT nor is it considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. The description fails to disclose or cite any test suitable for determining whether a certain disease of the central nervous system responds to dopamine D3 ligands. It is therefore not clear for the person skilled in the art which diseases are covered by the scope of protection of a correspondingly worded patent claim.

The search was therefore further restricted to the diseases mentioned in claims 2 to 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03411

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9902503	A	21-01-1999	DE 19728996	A 14-01-1999			
			AU 8731698	A 08-02-1999			
			BG 104056	A 31-07-2000			
			BR 9810984	A 15-08-2000			
			CN 1262678	T 09-08-2000			
			EP 0994865	A 26-04-2000			
			HR 20000014	A 30-04-2001			
			HU 0003332	A 28-06-2001			
			NO 20000048	A 06-01-2000			
			PL 337904	A 11-09-2000			
			SK 173799	A 12-06-2000			
			TR 200000009	T 21-06-2000			
			EP 0779284	A	18-06-1997	FR 2742149	A 13-06-1997
						CA 2192535	A 12-06-1997
JP 9291033	A 11-11-1997						
US 5985895	A 16-11-1999						
US 5872119	A 16-02-1999						
WO 9602246	A	01-02-1996				DE 4425146	A 18-01-1996
			AU 704839	B 06-05-1999			
			AU 3111495	A 16-02-1996			
			BG 101112	A 30-04-1998			
			BR 9508296	A 19-05-1998			
			CA 2195242	A 01-02-1996			
			CN 1152870	A 25-06-1997			
			CZ 9700096	A 13-08-1997			
			EP 0771197	A 07-05-1997			
			FI 970148	A 14-01-1997			
			HU 77608	A 29-06-1998			
			JP 10502658	T 10-03-1998			
			NO 970163	A 14-03-1997			
			SI 9520084	A 31-08-1997			
			US 6090807	A 18-07-2000			
			WO 9602249	A	01-02-1996	DE 4425145	A 18-01-1996
						AU 712422	B 04-11-1999
						AU 3111595	A 16-02-1996
						BR 9508295	A 13-01-1998
CA 2195240	A 01-02-1996						
CN 1152872	A 25-06-1997						
CZ 9700094	A 17-09-1997						
EP 0768879	A 23-04-1997						
FI 970149	A 14-01-1997						
HU 77554	A 28-05-1998						
IL 114600	A 30-11-1999						
JP 10502915	T 17-03-1998						
NO 970164	A 14-03-1997						
SI 9520081	A 31-08-1997						
TW 414793	B 11-12-2000						
US 5958923	A 28-09-1999						
ZA 9505869	A 14-01-1997						
WO 9602519	A	01-02-1996	DE 4425143	A 18-01-1996			
			AU 703857	B 01-04-1999			
			AU 3111695	A 16-02-1996			
			BG 101110	A 29-08-1997			
			CA 2195241	A 01-02-1996			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern I Application No

PCT/EP 01/03411

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9602519	A		CN 1152917 A	25-06-1997			
			CZ 9700123 A	13-08-1997			
			EP 0772603 A	14-05-1997			
			FI 970150 A	14-01-1997			
			HU 77535 A	28-05-1998			
			IL 114599 A	17-08-1999			
			JP 10502659 T	10-03-1998			
			NO 970162 A	14-03-1997			
			NZ 290389 A	29-03-1999			
			SI 9520080 A	30-04-1998			
			ZA 9505868 A	14-01-1997			
			WO 9602520	A	01-02-1996	DE 4425144 A	18-01-1996
						AT 179703 T	15-05-1999
						AU 703889 B	01-04-1999
AU 3111395 A	16-02-1996						
BG 101113 A	30-04-1998						
BR 9508294 A	30-12-1997						
CA 2195243 A	01-02-1996						
CN 1152919 A, B	25-06-1997						
CZ 9700097 A	13-08-1997						
DE 59505853 D	10-06-1999						
DK 772604 T	01-11-1999						
EP 0772604 A	14-05-1997						
ES 2131842 T	01-08-1999						
FI 970147 A	14-01-1997						
GR 3030371 T	30-09-1999						
HU 77128 A	02-03-1998						
IL 114598 A	22-12-1999						
JP 10502914 T	17-03-1998						
NO 970161 A	14-03-1997						
NZ 290387 A	25-02-1999						
SI 9520083 A	31-10-1997						
US 6124294 A	26-09-2000						
ZA 9505867 A	14-01-1997						
WO 9525727	A	28-09-1995	US 5395835 A	07-03-1995			
			AU 683358 B	06-11-1997			
			AU 1877495 A	09-10-1995			
			BG 62887 B	31-10-2000			
			BG 100830 A	31-10-1997			
			CA 2180155 A	28-09-1995			
			CZ 9602768 A	16-04-1997			
			EP 0751939 A	08-01-1997			
			FI 963294 A	23-08-1996			
			HU 76058 A	30-06-1997			
			JP 9511503 T	18-11-1997			
			NO 963996 A	23-09-1996			
			NZ 281824 A	24-10-1997			
			PL 316313 A	06-01-1997			
ZA 9502382 A	10-01-1996						
WO 9222542	A	23-12-1992	DE 4119758 A	17-12-1992			
			AT 169619 T	15-08-1998			
			CA 2111442 A	23-12-1992			
			DE 59209455 D	17-09-1998			
			DK 596891 T	26-10-1998			
			EP 0596891 A	18-05-1994			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter: Application No
PCT/EP 01/03411

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9222542 A		ES 2118817 T JP 6507887 T US 5401743 A	01-10-1998 08-09-1994 28-03-1995
WO 0149679 A	12-07-2001	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter: Aktenzeichen
PCT/EP 01/03411

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/505 A61K31/495 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/32
A61P25/34 A61P25/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 02503 A (LE BRIS THEOPHILE MARIE ; NEUMANN SCHULTZ BARBARA (DE); BASF AG (DE) 21. Januar 1999 (1999-01-21) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 3, Zeile 40 - Seite 4, Zeile 2 Tabellen 1-9 Ansprüche 1-14	1-17
X	EP 0 779 284 A (INST NAT SANTE RECH MED ; BIOPROJET SOC CIV (FR)) 18. Juni 1997 (1997-06-18) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 10, Zeile 1 - Zeile 21 Ansprüche 1-12	1-17
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. August 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Taylor, G.M.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 96 02246 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); RENDENBACH M) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 4, Zeile 20 - Zeile 30 Ansprüche 1-12</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02249 A (RENDENBACH MUELLER BEATRICE ;BACH ALFRED (DE); BASF AG (DE); UNGER) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1, Zeile 3 - Zeile 6 Seite 5, Zeile 18 - Zeile 28 Beispiele 1-229 Ansprüche 1-14</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02519 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); MUNSCHAUER R) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1, Zeile 4 - Zeile 8 Seite 5, Zeile 1 - Zeile 12 Beispiele 1-192 Ansprüche 1-14,17</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 96 02520 A (BASF AG ;HELLENDahl BEATE (DE); LANSKY ANNEGRET (DE); MUNSCHAUER R) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 3, Zeile 28 -Seite 4, Zeile 1 Beispiele 1-216 Ansprüche 1-13</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 95 25727 A (WARNER LAMBERT CO) 28. September 1995 (1995-09-28) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 6 - Zeile 16 Seite 6, Zeile 13 - Zeile 22 Ansprüche 1-6</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
X	<p>WO 92 22542 A (BASF AG) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) Zusammenfassung Seite 4, Zeile 19 - Zeile 21 Beispiele 1-19 Ansprüche 1-4</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 01 49679 A (BANG ANDERSEN BENNY ;FELDING JAKOB (DK); KEHLER JAN (DK); LUNDBECK) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 4 - Zeile 7 Seite 7, Zeile 5 - Zeile 22 Beispiele 1-10 Tabelle 1 Ansprüche 1-21 -----	1-17

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-17

Die geltenden Patentansprüche 1-17 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann.

Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Beispiele 1-20.

Ausserdem ist der Begriff "Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, die auf Dopamin D3-Liganden ansprechen" weder im Sinne von Art. 6 PCT klar, noch im Sinne von Art. 5 PCT gestützt. In der Beschreibung wird ein Test weder veröffentlicht noch zitiert, der sich zur Bestimmung eignet, ob eine bestimmte Krankheit des Zentral Nervensystems auf Dopamin D3-Liganden anspricht. Demzufolge ist es dem Fachman nicht klar, welche Krankheiten im Patentschutz eines derartig formulierten Patentanspruchs fallen.

Die Recherche wurde daher ferner auf die in den Ansprüchen 2-4 genannten Krankheiten eingeschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern les Aktenzeichen

PCT/EP 01/03411

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 9902503 A	21-01-1999	DE 19728996 A	14-01-1999		
		AU 8731698 A	08-02-1999		
		BG 104056 A	31-07-2000		
		BR 9810984 A	15-08-2000		
		CN 1262678 T	09-08-2000		
		EP 0994865 A	26-04-2000		
		HR 20000014 A	30-04-2001		
		HU 0003332 A	28-06-2001		
		NO 20000048 A	06-01-2000		
		PL 337904 A	11-09-2000		
		SK 173799 A	12-06-2000		
		TR 200000009 T	21-06-2000		
		EP 0779284 A	18-06-1997	FR 2742149 A	13-06-1997
				CA 2192535 A	12-06-1997
JP 9291033 A	11-11-1997				
US 5985895 A	16-11-1999				
US 5872119 A	16-02-1999				
WO 9602246 A	01-02-1996			DE 4425146 A	18-01-1996
		AU 704839 B	06-05-1999		
		AU 3111495 A	16-02-1996		
		BG 101112 A	30-04-1998		
		BR 9508296 A	19-05-1998		
		CA 2195242 A	01-02-1996		
		CN 1152870 A	25-06-1997		
		CZ 9700096 A	13-08-1997		
		EP 0771197 A	07-05-1997		
		FI 970148 A	14-01-1997		
		HU 77608 A	29-06-1998		
		JP 10502658 T	10-03-1998		
		NO 970163 A	14-03-1997		
		SI 9520084 A	31-08-1997		
		US 6090807 A	18-07-2000		
		WO 9602249 A	01-02-1996	DE 4425145 A	18-01-1996
				AU 712422 B	04-11-1999
				AU 3111595 A	16-02-1996
BR 9508295 A	13-01-1998				
CA 2195240 A	01-02-1996				
CN 1152872 A	25-06-1997				
CZ 9700094 A	17-09-1997				
EP 0768879 A	23-04-1997				
FI 970149 A	14-01-1997				
HU 77554 A	28-05-1998				
IL 114600 A	30-11-1999				
JP 10502915 T	17-03-1998				
NO 970164 A	14-03-1997				
SI 9520081 A	31-08-1997				
TW 414793 B	11-12-2000				
US 5958923 A	28-09-1999				
ZA 9505869 A	14-01-1997				
WO 9602519 A	01-02-1996	DE 4425143 A	18-01-1996		
		AU 703857 B	01-04-1999		
		AU 3111695 A	16-02-1996		
		BG 101110 A	29-08-1997		
		CA 2195241 A	01-02-1996		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter Aktenzeichen
PCT/EP 01/03411

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 9602519 A		CN 1152917 A	25-06-1997		
		CZ 9700123 A	13-08-1997		
		EP 0772603 A	14-05-1997		
		FI 970150 A	14-01-1997		
		HU 77535 A	28-05-1998		
		IL 114599 A	17-08-1999		
		JP 10502659 T	10-03-1998		
		NO 970162 A	14-03-1997		
		NZ 290389 A	29-03-1999		
		SI 9520080 A	30-04-1998		
		ZA 9505868 A	14-01-1997		
		WO 9602520 A	01-02-1996	DE 4425144 A	18-01-1996
				AT 179703 T	15-05-1999
				AU 703889 B	01-04-1999
AU 3111395 A	16-02-1996				
BG 101113 A	30-04-1998				
BR 9508294 A	30-12-1997				
CA 2195243 A	01-02-1996				
CN 1152919 A, B	25-06-1997				
CZ 9700097 A	13-08-1997				
DE 59505853 D	10-06-1999				
DK 772604 T	01-11-1999				
EP 0772604 A	14-05-1997				
ES 2131842 T	01-08-1999				
FI 970147 A	14-01-1997				
GR 3030371 T	30-09-1999				
HU 77128 A	02-03-1998				
IL 114598 A	22-12-1999				
JP 10502914 T	17-03-1998				
NO 970161 A	14-03-1997				
NZ 290387 A	25-02-1999				
SI 9520083 A	31-10-1997				
US 6124294 A	26-09-2000				
ZA 9505867 A	14-01-1997				
WO 9525727 A	28-09-1995			US 5395835 A	07-03-1995
		AU 683358 B	06-11-1997		
		AU 1877495 A	09-10-1995		
		BG 62887 B	31-10-2000		
		BG 100830 A	31-10-1997		
		CA 2180155 A	28-09-1995		
		CZ 9602768 A	16-04-1997		
		EP 0751939 A	08-01-1997		
		FI 963294 A	23-08-1996		
		HU 76058 A	30-06-1997		
		JP 9511503 T	18-11-1997		
		NO 963996 A	23-09-1996		
		NZ 281824 A	24-10-1997		
		PL 316313 A	06-01-1997		
ZA 9502382 A	10-01-1996				
WO 9222542 A	23-12-1992	DE 4119758 A	17-12-1992		
		AT 169619 T	15-08-1998		
		CA 2111442 A	23-12-1992		
		DE 59209455 D	17-09-1998		
		DK 596891 T	26-10-1998		
		EP 0596891 A	18-05-1994		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/03411

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9222542 A		ES 2118817 T JP 6507887 T US 5401743 A	01-10-1998 08-09-1994 28-03-1995
WO 0149679 A	12-07-2001	KEINE	