



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 213/38, A61K 31/495, C07D 401/12, A61K 31/505, C07D 405/12, 409/12, 295/06, 239/42, 409/14</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/11068</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1998 (19.03.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04789</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 3. September 1997 (03.09.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 37 237.2 13. September 1996 (13.09.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARLT, Michael [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Strasse 73, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 13, D-64287 Darmstadt (DE). BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). SEYFRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstrasse 6, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: D4 RECEPTOR SELECTIVITY PIPERAZINE DERIVATIVES</p> <p>(54) Bezeichnung: PIPERAZIN-DERIVATE MIT EINER SELEKTIVITÄT FÜR DEN D-4 REZEPTOR</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> $R^1-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{Hexagon} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} N-R^2 \quad (I)$ </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Piperazine derivatives having formula (I), wherein R¹ and R² have the meanings given in claim 1, are dopamine ligands with D4 receptor selectivity and are suited for treatment and prophylaxis of anxiety states, depression, schizophrenia, obsessive ideas, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, nausea and gastro-intestinal tract disorders.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Piperazin-Derivate der Formel (I), worin R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind Dopaminliganden mit einer Selektivität für den D4-Rezeptor und eignen sich zur Behandlung und Prophylaxe von Angstzuständen, Depressionen, Schizophrenie, Zwangsvorstellungen, der Parkinson-Krankheit, tardiven Dyskinesien, Übelkeit und Magen-Darm-Trakt-Störungen.</p>		

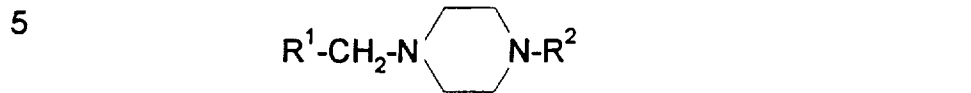
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

PIPERAZIN-DERIVATE MIT EINER SELEKTIVITÄT FÜR DEN D-4 REZEPTOR

Die Erfindung betrifft Piperazin-Derivate der Formel I



worin

10 R¹ einfach durch Ph oder 2- oder 3-Thienyl substituiertes Pyridyl oder Phenyl,

R² Ph' oder Het,

15 Ph und Ph': jeweils unabhängig voneinander Phenyl, wobei beide Reste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF₃, NO₂, CN, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder 2- oder 3-Thienyl substituiert sein können,

20 Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OA, CF₃, A oder NO₂ substituiert sein kann

25

und

30 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Die Verbindungen der Formel I sind Dopaminliganden mit einer Selektivität für den D4-Rezeptor, im Vergleich zu D2 und D3 Rezeptoren (Methode analog zu Creese et al, European J. Pharmacol. 46, 377-381 (1977); mit ³H-Spiroperidol als Liganden für
10 Dopaminrezeptoren und klonierten, humanen Dopamin D4-, D3- und D2-Rezeptoren (Bezugsquelle: Receptor Biology Inc., Baltimore MD 21227, USA)). Die Verbindungen sind geeignet für die Behandlung von Schizophrenie, kognitiven Defiziten, Angst, Depressionen, Übelkeit, tardive Dyskinesie, Magen-Darm-Trakt-Störungen oder Parkinsonismus. Sie zeigen
15 Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem zusätzliche 5-HT_{1A}-agonistische und 5-HT-Reuptake hemmende Wirkungen. Die Verbindungen zeigen ferner serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung von tritiierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cosserly et al., European J. Pharmacol. 140
20 (1987), 143-155). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HTP-Akkumulation in N. Raphe auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf; so wird bei kathetertragenden wachen, spontan hypertonen Ratten (Stamm SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; Methode vgl. Weeks und Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) der direkt gemessene Blutdruck nach
25 peroraler Gabe der Verbindungen gesenkt. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

30 Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze können daher als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika und/oder Antihypertonika und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe
35 verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind Piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5 Der Rest A bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, ferner auch Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy. NHA ist vorzugsweise Methylamino, ferner Ethylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, Isobutylamino, sek.-Butylamino oder
10 tert.-Butylamino. NA_2 bedeutet vorzugsweise Dimethylamino, ferner N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino oder Di-nbutylamino. Daraus resultierend bedeutet CO-NHA vorzugsweise N-Methylcarbamoyle oder N-Ethyl-carbamoyle; CO- NA_2 vorzugsweise N,N-Dimethylcarbamoyle oder N,N-Diethylcarbamoyle.

15 Der Rest R^1 bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch 3-Thienyl substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder einfach durch OA, CN, CF_3 , F, Br oder Cl substituiertes Biphenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl, welches besonders bevorzugt durch 3-Thienyl, Phenyl, p- m- oder
20 o-F-Phenyl substituiert sein kann. Sofern R^1 substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl bedeutet, so ist der 3-Pyridyl-Rest bevorzugt.

Der Rest R^2 bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, OH, OA, A, $CONH_2$, COA, CF_3 , CN und/oder NO_2
25 substituiertes Phenyl oder entsprechend substituiertes Het, wobei Het vorzugsweise 1,4-Benzodioxan, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, 2- oder 3-Pyrazinyl sein kann.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste wie z.B. Ph, die in
30 einem Molekül mehrfach auftreten können, gleich oder verschieden sein können.

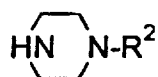
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere die-
jenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der
35 genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch

die nachstehenden Formeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- 5 in Ia R¹ in 5-Position substituiertes 3-Pyridyl ist;
- in Ib R² 2-Pyrimidinyl ist;
- 10 in Ic R¹ Phenyl und R² unsubstituiertes oder einfach substituiertes
 Pyridyl oder Pyrimidinyl ist;
- in Id R¹ Biphenyl und R² unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach
 substituiertes Phenyl ist;
- 15 in Ie R¹ Biphenyl und R² unsubstituiertes oder einfach substituiertes
 1,4-Benzodioxanyl, Benzofuranyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl
 oder Pyrimidinyl ist;
- 20 in If R¹ eine in Ia oder Ib angegebene Bedeutung hat und R² ein-,
 zwei- oder dreifach substituiertes Phenyl bedeutet;
- in Ig R¹ eine in Ia oder Ib angegebene Bedeutung besitzt und R²
 einfach substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl,
 Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet;
- 25 in Ih R² 2-Pyrimidinyl ist und R¹ meta-substituiertes Phenyl oder in 5-
 Position substituiertes Pyrid-3-yl bedeutet;
- 30 in Ii R² 2-Pyrimidinyl ist und R¹ substituiertes Phenyl oder
 substituiertes Pyrid-3-yl bedeutet, wobei die Substituenten
 vorzugsweise OCH₃, F oder 2- oder 3-Thienyl sind;
- 35 in Ik R¹ eine in Ia angegebene Bedeutung hat und der Substituent
 Phenyl oder o- oder p-Fluorphenyl ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Piperazin-Derivaten der Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

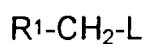
5



II

worin R² die angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel III

10



III

worin

15

L Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, wobei Ar für Phenyl oder TolyI und A für Alkyl stehen, oder eine andere reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet und

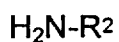
20

R¹ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel IV

25



IV

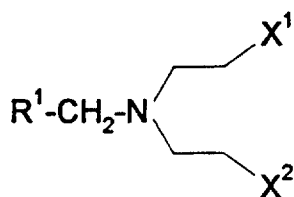
worin

30

R² die angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel V

35



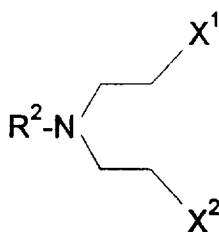
V

worin

5 X¹ und X² gleich oder verschieden sein können und Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, R¹ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

10 oder daß man eine Verbindung der Formel VI



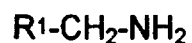
VI

15

worin

20 R², X¹ und X² die bereits angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel VII



VII

25

worin

R¹ die angegebene Bedeutung hat,

30 umsetzt,

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel
35 behandelt,

5 oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt,

10 und/oder daß man gegebenenfalls einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt, indem man z.B. eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CN-, COOH-, COOA-Gruppe derivatisiert und/oder daß man z.B. ein primäres oder sekundäres N-Atom alkyliert und/oder eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

15 Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; DE-OS 41 01 686) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedin-
20 gungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30 Die Verbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

35 Die Piperazin-Derivate der Formel II sind größtenteils bekannt und können beispielsweise durch Umsetzung von Bis-(2-chlorethyl)-amin oder dem entsprechenden Ammoniumchlorid mit Anilin-, Aminonaphthalin- oder Aminobiphenyl-Derivaten der Formel Ph'-NH₂ bzw. mit Amino-substi-

tuierten heterocyclischen Verbindungen der Formel Het-NH₂ hergestellt werden.

5 Die Pyridine, Benzylverbindungen, Naphthalin- oder Biphenyl-Derivate der Formel III sind in der Regel bekannt und können meist käuflich erworben werden. Ferner kann man die Verbindungen durch elektrophile oder in bestimmten Fällen auch nukleophile aromatische Substitutionen aus be-
10 R¹-CH₃, z.B. durch radikalische Substitution, einen Rest L einführt, oder in einer Verbindung der Formel III einen bestehenden Rest L in einen anderen Rest L umwandelt. So kann man z.B. eine OH-Gruppe verestern oder nucleophil durch Halogen substituieren.

15 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Amininen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Auto-
20 indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidion; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls
25 auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkali-
30 metalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions-
35 temperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I herstellen, indem man Amine der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

5 Die Amine der Formel IV sind in der Regel bekannt. Ferner können sie z.B. durch Reduktion entsprechender Nitroverbindungen hergestellt werden, wobei die Nitroverbindungen, wie allgemein bekannt, durch Nitrierung am Aromaten hergestellt werden können.

10 Verbindungen der Formel V sind z.B. herstellbar durch Reduktion von Diestern der Formel $\text{AlkylOOC-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{R}^1\text{)-CH}_2\text{-COOalkyl}$ zu Verbindungen der Formel $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{R}^1\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ und gegebenenfalls anschließende Umsetzung mit SOCl_2 bzw. PBr_3 .

15 Verbindungen der Formel V lassen sich auch durch Umsetzung von sekundären Aminen der Formel $\text{HN(CH}_2\text{-CH}_2\text{X}^1\text{)(CH}_2\text{-CH}_2\text{-X}^2\text{)}$ mit Halogeniden der Formel $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$ (Hal = Cl, Br) herstellen.

20 Ferner kann man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I auch Verbindungen der Formel VI mit Aminen der Formel VII umsetzen. Die Verbindungen der Formel VI sind strukturell den Verbindungen der Formel V ähnlich und können analog hergestellt werden. Das gleiche gilt für die Verbindungen der Formel VII im Hinblick auf die Amine der Formel V. Die Amine der Formel VII können zudem noch durch an sich bekannte Verfahren zur Synthese primärer Amine, wie z.B. die Gabriel-Synthese, hergestellt werden.

30 Die Umsetzung der Verbindungen IV und V bzw. VI mit VII verläuft nach Methoden wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind und bereits oben angegeben werden.

35 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das anstelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+250^\circ$ in Gegenwart mindestens eines inerten Lösungsmittels.

Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydroxyl, Arylsulfonyloxy (z.B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Benzolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

- 5 Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine, oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthalten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzuführen; dabei können gleichzeitig Substituenten in der Gruppe I, die in der Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden. Vorzugsweise bedient man sich hierzu des nascierenden Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der Reduktion nach Wolff-Kishner sowie der Reduktionen mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse.

- 15 Wird als Reduktionsmittel nascierender Wasserstoff verwendet, so kann man diesen z.B. durch Behandlung von Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen. So kann man z.B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall gelöst in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des nascierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeföhrt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

- 30 Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft komplexe Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für die Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden

reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und +150°, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100°.

5 Besonders vorteilhaft lassen sich -CO-Gruppen in Säureamiden mit LiAlH₄ in THF bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 66° zu CH₂-Gruppen reduzieren.

10 Es ist ferner möglich, eine oder mehrere Carbonylgruppen nach der Methode von Wolff-Kishner zu CH₂-Gruppen zu reduzieren, z.B. durch Behandlung mit wasserfreiem Hydrazin in absolutem Ethanol unter Druck bei Temperaturen zwischen etwa 150 und 250°. Als Katalysator wird vorteilhaft Natriumalkoholat verwendet. Die Reduktion kann auch nach der Methode von Huang-Minlon variiert werden, indem man mit Hydrazinhydrat in einem hochsiedenden, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie
15 Diethylenglykol oder Triethylenglykol, in Gegenwart von Alkali, wie Natriumhydroxid, umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Regel etwa 3-4 Stunden gekocht.

20 Anschließend wird das Wasser abdestilliert und das gebildete Hydrazon bei Temperaturen bis zu etwa 200° zersetzt. Die Wolff-Kishner-Reduktion kann auch bei Raumtemperatur in Dimethylsulfoxid mit Hydrazon ausgeführt werden.

25 Darüber hinaus ist es möglich, bestimmte Reduktionen durch Verwendung von H₂-Gas unter katalytischer Wirkung von Übergangsmetallen, wie z.B. Raney-Ni oder Pd durchzuführen. Man kann auf diese Weise z.B. Cl, Br, I, SH oder in bestimmten Fällen auch OH-Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Ebenso können Nitrogruppen durch katalytische Hydrierung mit Pd/H₂ in Methanol in NH₂-Gruppen umgewandelt werden.

30 Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

35

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von Verbindungen der Formel II, die der Formel III entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten.

5

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

10

Verbindungen der Formel I, worin R¹ einen durch CONH₂, CONHA oder CONA₂ substituierten Rest bedeutet, können durch Derivatisierung entsprechender substituiertes Verbindungen der Formel I durch partielle Hydrolyse erhalten werden. Ferner ist es möglich, Cyan-substituierte Verbindungen der Formel I zunächst zu Säuren zu hydrolysieren und die Säuren mit primären oder sekundären Aminen zu amidieren. Bevorzugte ist die Umsetzung der freien Carbonsäure mit dem Amin unter den Bedingungen einer Peptidsynthese. Diese Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40°, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

15

20

25

Besonders günstig ist es aber auch in umgekehrter Weise, durch Wasserabspaltung, ausgehend von den Amidinen, z.B. mittels Trichloracetylchlorid/Et₃N [Synthesis (2), 184 (1985)] oder mit POCl₃ (J. Org. Chem. 26, 1003 (1961)), die Nitrile herzustellen.

30

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phos-

35

phorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, 5 Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 15 Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als 20 Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindung^{en} der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung 25 pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder 35 anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen

nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder
5 Suppositoren, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

10

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe
15 enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet
20 werden. Sie eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen, Angstzuständen, Schizophrenie, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Übelkeit, tardiven Dyskinesie, Parkinsonismus und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z.B. mit α -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung
25 finden, z.B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z.B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-
30 Alkaloide und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z.B. Bromocriptin,
35 Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen

etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen liegen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Temperaturen sind in °C angegeben. Rf-Werte wurden dünn-schichtchromatographisch an Kieselgel erhalten. M⁺+1-Werte wurden durch FAB-MS (Fast-Atom-Bombardment-Massen-spektroskopie) ermittelt.

Beispiel 1

Man löst 2,04 g 3-Chlormethyl-5-phenyl-pyridin ("A") [erhältlich z.B. durch radikalische Chlorierung von 3-Methyl-5-phenyl-pyridin] sowie 1,62 g 1-Phenyl-piperazin in 200 ml Acetonitril und rührt sechs Stunden bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das 1-Phenyl-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, F. 83-85°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 1-(2-Fluor-phenyl)-piperazin das

5 1-(2-Fluor-phenyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 217-219°;

mit 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin das

10 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid-Dihydrat, F. 235-236°;

mit 1-(2-Pyridyl)-piperazin das

1-(2-Pyridyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, F. 103-105°;

mit 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin das

15 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 216-219°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlormethyl-4-phenyl-pyridin

20

mit 1-Phenyl-piperazin das

1-Phenyl-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

mit 1-(2-Fluor-phenyl)-piperazin das

25 1-(2-Fluor-phenyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

mit 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin das

1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

30

mit 1-(2-Pyridyl)-piperazin das

1-(2-Pyridyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

mit 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin das

35 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin das
1-(2-Pyrimidinyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlormethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin

mit 1-Phenyl-piperazin das
1-Phenyl-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

10

mit 1-(2-Fluor-phenyl)-piperazin das
1-(2-Fluor-phenyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

15

mit 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin das
1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

mit 1-(2-Pyridyl)-piperazin das
1-(2-Pyridyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

20

mit 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin das
1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;

25

mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin das
1-(2-Pyrimidinyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Trihydrochlorid-Dihydrat, F. 193-195°;

30

mit 1-(5-Fluor-pyrimidin-2-yl)-piperazin das
1-(5-Fluor-pyrimidin-2-yl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin.

35

Beispiel 2

- 5 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 1,10 g 3-Chlormethyl-5-(4-fluorphenyl)-pyridin ("B") [erhältlich z. B. durch radikalische Chlorierung von 3-Methyl-5-(4-fluorphenyl)-pyridin] durch Umsetzung mit 0,82 g 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin, in 200 ml Acetonitril bei Raumtemperatur, nach üblicher Aufarbeitung das 1-(2-Pyrimidinyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, F. 97-98°.
- 10 Analog erhält man durch Umsetzung von "B"
- mit 1-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-piperazin das
1-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 256-259°;
- 15 mit 1-(4-Nitro-phenyl)-piperazin das
1-(4-Nitro-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 264°;
- 20 mit 1-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenyl)-piperazin das
1-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 163°;
- mit 1-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin das
25 1-(4-Methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 211°;
- mit 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin das
1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-
30 piperazin, Trihydrochlorid F. 244°;
- mit 1-(2-Fluor-phenyl)-piperazin das
1-(2-Fluor-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Dihydrochlorid F. 210°;
- 35

- mit 1-(3,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl)-piperazin das
1-(3,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 251°;
- 5 mit 1-(2-Nitro-phenyl)-piperazin das
1-(2-Nitro-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 247°;
- mit 1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyrid-2-yl)-piperazin das
10 1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyrid-2-yl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 153°;
- mit 1-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin das
15 1-(3-Methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Trihydrochlorid, F. 232°;
- mit 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperazin das
20 1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 239°;
- mit 1-(2-Pyrazinyl)-piperazin das
1-(2-Pyrazinyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid-Hydrat, F. 140°;
- 25 mit 1-(4-Fluor-phenyl)-piperazin das
1-(4-Fluor-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 181°;
- mit 1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-piperazin das
30 1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Sesquihydrochlorid, F. 230°;
- mit 1-(2-Methyl-phenyl)-piperazin das
35 1-(2-Methyl-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 258°;

- mit 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin das
1-(4-Chlor-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Dihydrochlorid-Hydrat, F. 135°;
- 5 mit 1-(2-Pyridyl)-piperazin das
1-(2-Pyridyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Trihydrochlorid-Dihydrat F. 203°;
- mit 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin das
10 1-(2-Pyrimidinyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Maleat, F. 172°;
- mit 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin das
15 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-
piperazin, Sesquihydrochlorid, F. 237°;
- mit 1-(4-Methylcarbonyl-phenyl)-piperazin das
1-(4-Methylcarbonyl-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-
20 piperazin, Sesquihydrochlorid, F. 211°;
- mit 1-Phenyl-piperazin das
1-Phenyl-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin,
Dihydrochlorid-Hydrat, F. 207°.
- 25 Beispiel 3
- Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Biphenylmethylchlorid
("C") [erhältlich z. B. durch radikalische Substitution von 3-Methylbiphenyl]
30 durch Umsetzung mit 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin das 1-(2-Methoxy-
phenyl)-4-(3-biphenyl-methyl)-piperazin, Maleat, F. 158-160°.
- Analog erhält man durch Umsetzung von "C"
- 35 mit 1-Phenyl-piperazin das
1-Phenyl-4-(3-biphenyl-methyl)-piperazin, Maleat, F. 181-183°;

mit 1-(4-Cyanphenyl)-piperazin das

1-(4-Cyanphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin, F. 139°;

5 mit 1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-piperazin das

1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-
piperazin, Dihydrochlorid, F. 193-196°;

mit 1-(2-Methoxy-5-cyanphenyl)-piperazin das

10 1-(2-Methoxy-5-cyanphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin,
Hydrochlorid, F. 227-229°.

Beispiel 4

15

Zu einer Suspension von 200 mg NaOH (fest) in 22 ml Diethylenglykol-
dimethylether werden bei einer Temperatur von 100° 1,0 g 2-[4-(3-Brom-
benzyl)-piperazino]-pyrimidin, 0,72 g 4-Trifluormethylbenzolboronsäure,
56 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium, suspendiert in 10 ml
20 Diethylenglykoldimethylether, unter Rühren hinzugefügt. Danach erwärmt
man auf 150° und rührt weitere 1,5 Stunden. Nach Abkühlen versetzt man
die Reaktionsmischung mit 50 ml halbkonzentrierter wäßriger HCl-Lösung
und extrahiert zweimal mit je 10 ml Dichlormethan, trocknet über Na₂SO₄
und entfernt das Lösemittel. Der Rückstand wird in wenig Ether aufgenom-
25 men und über Kieselgel mit Ether/Petrolether im Verhältnis 3:2 chromato-
graphiert. Man erhält 1-(2-Pyrimidinyl)-4-(4'-trifluormethyl-3-biphenylyl-
methyl)-piperazin als Öl, R_f = 0,44 (Ether/Petrolether 3:2). Durch Behand-
lung mit etherischer HCl-Lösung erhält man das Hydrochlorid von 1-(2-
30 Pyrimidinyl)-4-(4'-trifluormethyl-3-biphenylylmethyl)-piperazin.

30

Beispiel 5

35 Zu einer Lösung von 0,75 ml 3-Bromthiophen in 1 ml Ether werden bei
-78° 5,2 ml n-Butyllithium, entsprechend 8,3 mmol, tropfenweise zugege-
ben und 15 Minuten gerührt. Anschließend fügt man 1,8 g ZnBr₂, suspen-

diert in 3 ml THF/Ether (1:1) hinzu und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man rührt 30 Minuten bis zur Zweiphasenbildung, kühlt erneut und fügt 11,2 mg PdCl₂(dppf) hinzu. Man rührt ca. 12 Stunden und läßt dabei die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Zur Aufarbeitung säuert man mit 1 molarer HCl-Lösung an, extrahiert zweimal mit je 30 ml Essigsäureethylester, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel. Der Rückstand wird in wenig Ether aufgenommen und über Kieselgel mit Ether/Petrolether im Verhältnis 1:1 chromatographiert. Man erhält 1-(2-Pyrimidinyl)-4-(3-(3-thienyl)-benzyl)-piperazin als öliges Rückstand. Durch Behandlung mit etherischer Maleinsäure-Lösung erhält man das Maleat von 1-(2-Pyrimidinyl)-4-(3-(3-thienyl)-benzyl)-piperazin, F. 208°.

Beispiel 6

Analog Beispiel 3 erhält man ausgehend von 4'-Trifluormethyl-3-biphenyl-ylmethylchlorid ("G") [erhältlich z.B. durch radikalische Substitution von 4'-Trifluormethyl-4-methylbiphenyl] durch Umsetzung mit 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin das 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-(4'-Trifluormethyl-3-biphenylyl-methyl)-piperazin.

Analog erhält man durch Umsetzung von "G"

mit 1-Phenyl-piperazin das

1-Phenyl-4-(4'-Trifluormethyl-3-biphenylyl-methyl)-piperazin;

mit 1-(2-Aminocarbonyl-benzofuran-5-yl)-piperazin das

1-(2-Aminocarbonyl-benzofuran-5-yl)-4-(4'-Trifluormethyl-3-biphenylyl-methyl)-piperazin;

mit 1-(4-Trifluormethylphenyl)-piperazin das

1-(4-Trifluormethylphenyl)-4-(4'-Trifluormethyl-3-biphenylyl-methyl)-piperazin;

mit 1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-piperazin das
1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(4'-Trifluormethyl-3-biphenylyl-
methyl)-piperazin;

5 mit 1-(2-Methoxy-5-trifluormethylphenyl)-piperazin das
1-(2-Methoxy-5-trifluormethylphenyl)-4-(4'-trifluormethyl-3-biphenylyl-
methyl)-piperazin.

10 Beispiel 7

Eine Lösung von 1,6 g 1-Pyrimidin-2-yl-piperazin in 200 ml THF wird mit
2,75 g 3-Chlor-methyl-4'-trifluormethyl-biphenyl ("H") [erhältlich z. B. durch
radikalische Chlorierung von 3-Methyl-4'-trifluor-methylbiphenyl], gelöst in
15 30 ml THF, versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach
üblicher Aufarbeitung erhält man das 1-Pyrimidin-2-yl-4-[(4'-trifluormethyl-
3-biphenylyl)-methyl]-piperazin.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von "H"

mit 3-Chlormethyl-4'-methoxybiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(4'-methoxy-3-biphenylyl)-methyl]-piperazin,
Dihydrochlorid, F. 227°;

25 mit 3-Chlormethyl-2'-fluorbiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(2'-fluor-3-biphenylyl)-methyl]-piperazin, Maleat,
F. 157°;

30 mit 3-Chlormethyl-3'-methoxybiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(3'-methoxy-3-biphenylyl)-methyl]-piperazin, Maleat,
F. 170°;

35 mit 3-Chlormethyl-2'-methoxybiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(2'-methoxy-3-biphenylyl)-methyl]-piperazin, Maleat,
F. 145°;

- mit 3-Chlormethyl-3'-fluorbiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(3'-fluor-3-biphenyl)-methyl]-piperazin, Maleat,
F. 183°;
- 5 mit 3-Chlormethyl-4'-fluorbiphenyl das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[(4'-fluor-3-biphenyl)-methyl]-piperazin, Maleat,
F. 198°;
- 10 mit 3-(2-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[3-(2-thienyl)-benzyl]-piperazin, Maleat, F. 181°;
- mit 3-(3-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[3-(3-thienyl)-benzyl]-piperazin, Maleat, F. 208°;
- 15 mit 4-(2-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[4-(2-thienyl)-benzyl]-piperazin;
- mit 4-(3-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[4-(3-thienyl)-benzyl]-piperazin;
- 20 mit 2-(2-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[2-(2-thienyl)-benzyl]-piperazin;
- mit 2-(3-Thienyl)-benzylchlorid das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[2-(3-thienyl)-benzyl]-piperazin;
- 25 mit 3-(2-Thienyl)-5-chlormethylpyridin das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[3-(2-thienyl)-pyrid-5-yl-methyl]-piperazin;
- 30 mit 3-(3-Thienyl)-5-chlormethylpyridin das
1-Pyrimidin-2-yl-4-[3-(3-thienyl)-pyrid-5-yl-methyl]-piperazin.
- 35

Beispiel 8

- 5 Eine Gemisch von 0,6 g 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin [herstellbar nach Beispiel 1], 1,8 g Pyridinhydrochlorid sowie 50 ml Pyridin wird 3 Stunden gekocht. Man kühlt ab, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-[(5-phenyl-3-pyridyl)-methyl]-piperazin.
- 10 Analog erhält man durch Etherspaltung
- aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin das
1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-[(4-phenyl-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;
- 15 aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin:
1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-[(4-(4-fluorphenyl)-2-pyridyl)-methyl]-piperazin;
- 20 aus 1-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin
1-(3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin;
- 25 aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin das
1-(4-Hydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin;
- aus 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin das
- 30 1-(3,4-Dihydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin;
- aus 1-(3,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin
- 35 1-(3,5-Dimethyl-4-hydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin;

aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin
das

1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-[(5-(4-fluorphenyl)-3-pyridyl)-methyl]-piperazin;

5 aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin das
1-(2-Hydroxy-phenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin;

aus 1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-
piperazin das

10 1-(2-Hydroxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-
piperazin;

aus 1-(2-Methoxy-5-cyanphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin das
1-(2-Hydroxy-5-cyanphenyl)-4-(3-biphenylyl-methyl)-piperazin;

15

aus 1-(2-Methoxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(2'-cyan-4-biphenylyl-
methyl)-piperazin das

1-(2-Hydroxy-5-aminocarbonylphenyl)-4-(2'-cyan-4-biphenylyl-methyl)-
piperazin;

20

aus 1-(2-Methoxy-5-cyanphenyl)-4-(2'-cyan-4-biphenylyl-methyl)-piperazin
das

1-(2-Hydroxy-5-cyanphenyl)-4-(2'-cyan-4-biphenylyl-methyl)-piperazin.

25

Beispiel 9

Eine Mischung aus 130 mg 1-(3-Biphenylyl)-piperazin, 53 mg 3-Brom-
anisol, 57 mg Natrium-tert.-butylalkoholat und 8 mg $[\text{PdCl}_2\{\text{P}(\text{o-Tolyl})_3\}_2]$ in
30 10 ml Toluol wird 3 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf
Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in 40 ml Ether aufgenom-
men und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase
wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel entfernt. Der
Rückstand wird in wenig Ether aufgenommen und über Kieselgel
35 chromatographiert. Man erhält 1-(3-Methoxyphenyl)-4-(3-biphenylyl)-
piperazin als öligen Rückstand, FAB-MS: $M^+ + 1$: 359.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt 15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 938 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

35 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose; Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

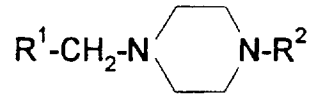
30

35

Patentansprüche

1. Piperazin-Derivate der Formel I

5



I

worin

10

R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Ph oder 2- oder 3-Thienyl substituiertes Pyridyl oder Phenyl,

R² Ph' oder Het,

15

Ph und Ph' jeweils unabhängig voneinander Phenyl, wobei beide Reste jeweils unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF₃, NO₂, CN, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder 2- oder 3-Thienyl substituiert sein können,

20

Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, I, OA, CF₃, A oder NO₂ substituiert sein kann

25

und

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

35

2. (a) 1-(2-Pyrimidinyl)-4-(3-(3-thienyl)-benzyl)-piperazin;
- (b) 1-[5-(4-Fluorphenyl)-pyrid-3-yl-methyl]-4-(2-pyrimidyl)-piperazin;
- 5 (c) 4-[4-(3-Biphenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzonnitril;
- (d) 1-(4-Chlorphenyl)-4-[5-(4-fluorphenyl)-3-pyridylmethyl]-piperazin;
- 10 (e) 1-(3'-Fluor-3-biphenylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin;
- (f) 2-[4-(5-(3-Thienyl)-3-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-pyrimidin
- 15 gemäß Anspruch 1 sowie deren Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Piperazin-Derivaten der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II
- 20



25 worin R² die angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel III



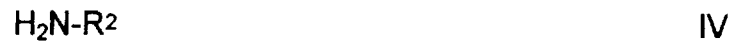
30 worin

- L Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, wobei Ar für Phenyl oder TolyI und A für Alkyl stehen, oder eine andere reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet und
- 35

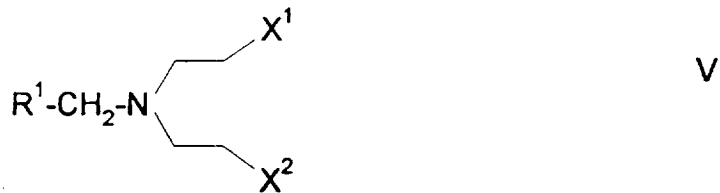
R¹ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

5 oder daß man eine Verbindung der Formel IV



10 worin R² die angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel V



15

worin X¹ und X² gleich oder verschieden sein können und Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, und R¹ die angegebene Bedeutung hat,

20

umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VI

25

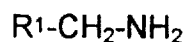


30

worin R², X¹ und X² die bereits angegebenen Bedeutungen haben,

35

mit einer Verbindung der Formel VII



VII

- 5 worin R¹ die angegebene Bedeutung hat
- umsetzt,
- 10 oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung,
die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder
mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätz-
liche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden
Mittel behandelt,
- 15 oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung,
die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder
mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden
Mittel behandelt,
- 20 und/oder daß man gegebenenfalls einen Rest R¹ und/oder R² in
einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt, indem man z.B. eine
OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine
CN-, COOH- oder COOA-Gruppe derivatisiert und/oder daß man z.B.
ein primäres oder sekundäres N-Atom alkyliert und/oder daß man
- 25 eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit
einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.
4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch
gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder
- 30 eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit min-
destens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder
Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 35

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 5 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei Bekämpfung von Krankheiten.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04789

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/38 A61K31/495 C07D401/12 A61K31/505 C07D405/12
 C07D409/12 C07D295/06 C07D239/42 C07D409/14

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 6 C07D 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	EP 0 745 598 A (ADIR) 4 December 1996 see claim 1 ---	1
A	WO 96 16040 A (NEUROGEN CORP ; THURKAUF ANDREW (US); HORVATH RAYMOND F (US); YUAN) 30 May 1996 see claim 22 ---	1
A	WO 95 17400 A (ALLELIX BIOPHARMA) 29 June 1995 see claim 1 ---	1
A	WO 94 22839 A (MERCK SHARP & DOHME ; KULAGOWSKI JANUSZ JOZEF (GB); LEESON PAUL DAV) 13 October 1994 see claim 1 ---	1
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

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.
- *Z* document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">13 January 1998</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">30. 01. 98</p>
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 <p style="text-align: center;">Gettins, M</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No PCT/EP 97/04789
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 21630 A (MERCK SHARP & DOHME ;BAKER RAYMOND (GB); KULAGOWSKI JANUSZ JOZEF () 29 September 1994 see claim 1 ---	1
A	WO 94 20497 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 September 1994 see claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04789

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0745598 A	04-12-96	FR 2734819 A	06-12-96
		AU 5455896 A	12-12-96
		CA 2177774 A	01-12-96
		CN 1142494 A	12-02-97
		JP 8325257 A	10-12-96
		NO 962210 A	02-12-96
		US 5684020 A	04-11-97

WO 9616040 A	30-05-96	US 5681956 A	28-10-97
		AU 4368996 A	17-06-96
		CA 2205998 A	30-05-96
		EP 0793653 A	10-09-97
		US 5646281 A	08-07-97
		US 5656762 A	12-08-97
		US 5633377 A	27-05-97
		US 5646279 A	08-07-97
		US 5646280 A	08-07-97
		AU 3725995 A	19-04-96
		CA 2201140 A	04-04-96
		EP 0783494 A	16-07-97
		NO 971423 A	23-05-97
		PL 319637 A	18-08-97
		SK 40797 A	08-10-97
WO 9610018 A	04-04-96		

WO 9517400 A	29-06-95	AU 1189995 A	10-07-95
		EP 0736024 A	09-10-96
		JP 9506868 T	08-07-97
		US 5538965 A	23-07-96

WO 9422839 A	13-10-94	AT 160774 T	15-12-97
		AU 679049 B	19-06-97
		AU 6286994 A	24-10-94
		EP 0691960 A	17-01-96
		JP 8508289 T	03-09-96

WO 9421630 A	29-09-94	AT 160779 T	15-12-97
		AU 6214094 A	11-10-94
		CA 2156838 A	29-09-94
		EP 0689539 A	03-01-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP 97/04789

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9421630 A		JP 8512284 T	24-12-96
WO 9420497 A	15-09-94	AU 674373 B	19-12-96
		AU 5647094 A	08-09-94
		BG 99885 A	29-02-96
		BR 9406128 A	27-02-96
		CA 2116213 A	02-09-94
		CN 1118598 A	13-03-96
		CZ 9502241 A	13-03-96
		EP 0623618 A	09-11-94
		FI 954088 A	31-08-95
		HU 71799 A	28-02-96
		JP 6279442 A	04-10-94
		NO 953406 A	31-10-95
		NZ 261593 A	25-09-96
		PL 310443 A	11-12-95
		SI 9400091 A	31-12-94
		SK 106395 A	06-12-95
		US 5432177 A	11-07-95
		US 5622950 A	22-04-97
		ZA 9401368 A	28-10-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04789

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D213/38 A61K31/495 C07D401/12 A61K31/505 C07D405/12
 C07D409/12 C07D295/06 C07D239/42 C07D409/14

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	EP 0 745 598 A (ADIR) 4.Dezember 1996 siehe Anspruch 1	1
A	WO 96 16040 A (NEUROGEN CORP ; THURKAUF ANDREW (US); HORVATH RAYMOND F (US); YUAN) 30.Mai 1996 siehe Anspruch 22	1
A	WO 95 17400 A (ALLELIX BIOPHARMA) 29.Juni 1995 siehe Anspruch 1	1
A	WO 94 22839 A (MERCK SHARP & DOHME ; KULAGOWSKI JANUSZ JOZEF (GB); LEESON PAUL DAV) 13.Oktober 1994 siehe Anspruch 1	1
	-/-	

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

13. Januar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30. 01. 98

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

Gettins, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04789

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 21630 A (MERCK SHARP & DOHME ;BAKER RAYMOND (GB); KULAGOWSKI JANUSZ JOZEF () 29.September 1994 siehe Anspruch 1 ---	1
A	WO 94 20497 A (MERCK SHARP & DOHME) 15.September 1994 siehe Anspruch 1 -----	1

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat es Aktenzeichen
PCT/EP 97/04789

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0745598 A	04-12-96	FR 2734819 A	06-12-96
		AU 5455896 A	12-12-96
		CA 2177774 A	01-12-96
		CN 1142494 A	12-02-97
		JP 8325257 A	10-12-96
		NO 962210 A	02-12-96
		US 5684020 A	04-11-97

WO 9616040 A	30-05-96	US 5681956 A	28-10-97
		AU 4368996 A	17-06-96
		CA 2205998 A	30-05-96
		EP 0793653 A	10-09-97
		US 5646281 A	08-07-97
		US 5656762 A	12-08-97
		US 5633377 A	27-05-97
		US 5646279 A	08-07-97
		US 5646280 A	08-07-97
		AU 3725995 A	19-04-96
		CA 2201140 A	04-04-96
		EP 0783494 A	16-07-97
		NO 971423 A	23-05-97
		PL 319637 A	18-08-97
		SK 40797 A	08-10-97
WO 9610018 A	04-04-96		

WO 9517400 A	29-06-95	AU 1189995 A	10-07-95
		EP 0736024 A	09-10-96
		JP 9506868 T	08-07-97
		US 5538965 A	23-07-96

WO 9422839 A	13-10-94	AT 160774 T	15-12-97
		AU 679049 B	19-06-97
		AU 6286994 A	24-10-94
		EP 0691960 A	17-01-96
		JP 8508289 T	03-09-96

WO 9421630 A	29-09-94	AT 160779 T	15-12-97
		AU 6214094 A	11-10-94
		CA 2156838 A	29-09-94
		EP 0689539 A	03-01-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04789

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9421630 A		JP 8512284 T	24-12-96

WO 9420497 A	15-09-94	AU 674373 B	19-12-96
		AU 5647094 A	08-09-94
		BG 99885 A	29-02-96
		BR 9406128 A	27-02-96
		CA 2116213 A	02-09-94
		CN 1118598 A	13-03-96
		CZ 9502241 A	13-03-96
		EP 0623618 A	09-11-94
		FI 954088 A	31-08-95
		HU 71799 A	28-02-96
		JP 6279442 A	04-10-94
		NO 953406 A	31-10-95
		NZ 261593 A	25-09-96
		PL 310443 A	11-12-95
		SI 9400091 A	31-12-94
		SK 106395 A	06-12-95
		US 5432177 A	11-07-95
		US 5622950 A	22-04-97
		ZA 9401368 A	28-10-94
