**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

(51) **Internationale Patentklassifikation** 6 :
**C07D 249/08, 263/32, 263/38, 233/54, 233/70, 233/78, 271/10, 207/32, 207/44, 231/22**

**A1**

(11) **Internationale Veröffentlichungsnummer:** **WO 99/54314**

(43) **Internationales Veröffentlichungsdatum:** 28. Oktober 1999 (28.10.99)

(21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP99/02496

(22) **Internationales Anmeldedatum:** 14. April 1999 (14.04.99)

(30) **Prioritätsdaten:**

| | | |
|---|---|---|
| 198 16 880.2 | 17. April 1998 (17.04.98) | DE |
| MI98A000818 | 17. April 1998 (17.04.98) | IT |


(71) **Anmelder** *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D–55216 Ingelheim (DE). BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Serio, 15, I–20139 Milano (IT).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** *(nur für US)*: BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D–55411 Bingen (DE). BECHTEL, Wolf–Dietrich [DE/DE]; Muehlstrasse 3, D–55437 Appenheim (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D–55411 Bingen (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D–64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer–Winter–Hohl 8b, D–55268 Nieder–Olm (DE). CEREDA, Enzo [IT/IT]; Via Monte Sabotino, 29A, I–15067 Novi Ligure (IT). BIGNOTTI, Maura [IT/IT]; Via Anfossi, 18, I–20135 Milano (IT). PELLEGRINI, Carlomaria [IT/IT]; Via Cappuccini, 5, I–26841 Casalpusterlengo (IT).

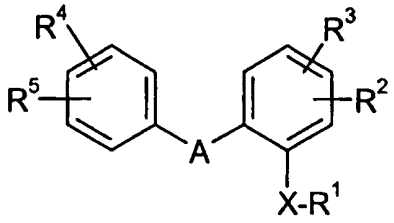
(74) **Anwalt:** LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D–55216 Ingelheim (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten:** CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

**Veröffentlicht**
*Mit internationalem Recherchenbericht.*
*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*

(54) **Title:** NOVEL DIPHENYL–SUBSTITUTED 5–RING–HETEROCYCLES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung:** NEUE DIPHENYL–SUBSTITUIERTE 5–RING–HETEROCYCLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL




(I)

(57) **Abstract**

The invention relates to novel diphenyl–substituted 5–ring–heterocycles of general formula (I), wherein A, X and the radicals $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ and $R^5$ have the meanings given in the description. The invention also relates to methods for producing the inventive compounds and to their use as medicaments.

(57) **Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl–substituierte 5–Ring–Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), wobei A, X und die Reste $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ und $R^5$ wie in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

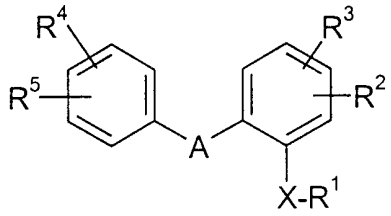
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **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** | Aserbaidschan | **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** | Mauretanien | **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 | | |

# Neue Diphenyl-substituierte 5-Ring-Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-substituierte 5-Ring-Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)




(I)

worin

| | |
|---|---|
| A | ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $-OR^8$, =O oder $C_1$-$C_6$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_6$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy oder $-NR^6R^7$; |
| X | Sauerstoff, Schwefel oder $NR^6$; |
| $R^1$ | ein $C_1$-$C_{10}$-Alkyl-, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl- oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, $C_6$-$C_{10}$-Aryl, $-COOR^8$, $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-COR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OR^8$, $-OCOR^8$, $-OCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^6R^7$, Halogen oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert sein kann; |
| $R^2$ und $R^3$ | die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl, |
| $R^2$ und $R^3$ | $C_6$-$C_{10}$-Aryl, Aryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_6$-$C_{10}$-Aryloxy; |

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl,

$R^4$ und $R^5$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, Aryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_6$-$C_{10}$-Aryloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^8$ substituiert sein können,

$R^6$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^8$ substituiert sein können,

$R^7$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_2$-$C_4$-Alkenyl, $C_2$-$C_4$-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

A ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener, 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff, Schwefel oder $NR^6$;

$R^1$ ein $C_1$-$C_6$-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, Phenyl, $-COOR^8$, $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-COR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OR^8$, $-OCOR^8$, $-OCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$,$C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl,

$R^2$ und $R^3$ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl,

$R^4$ und $R^5$ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^6$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^7$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch , $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_2$-$C_4$-Alkenyl, $C_2$-$C_4$-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$ substituiert ist, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

A ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ ein $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest, der durch $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SO_2NR^6R^7$ oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^6$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^7$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$ substituiert ist, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

| | |
|---|---|
| A | ein Furan, Tetrahydrofuran, Dioxolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Triazolin, Triazolidin, Oxazol, Oxazolin, Oxadiazol aber nicht 1,2,4-Oxadiazol, Isoxazol oder Isoxazolin, die jeweils ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein können, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$; |
| X | Sauerstoff; |
| $R^1$ | $C_1$-$C_4$-Alkyl, das durch $-NR^6R^7$ oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert ist; |
| $R^2$ und $R^3$ | die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy; |
| $R^4$ und $R^5$ | die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy; |
| $R^6$ | Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, das ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein kann, |
| $R^7$ | Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, das ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein kann, oder |
| $R^6$ und $R^7$ | bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, wobei die genannten Heterocyclen gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein können; |

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

A ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Oxazol, Oxazolin, Isoxazol, 1,3,4-Oxadiazol oder Oxadiazolin, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, $C_1$-$C_4$-Alkyloxy oder durch $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein kann, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ $C_1$-$C_4$-Alkyl, das durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

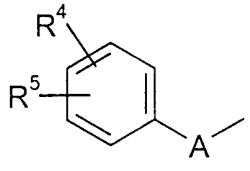
$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin oder Morpholin, die gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl oder Benzyl substituiert sein können, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

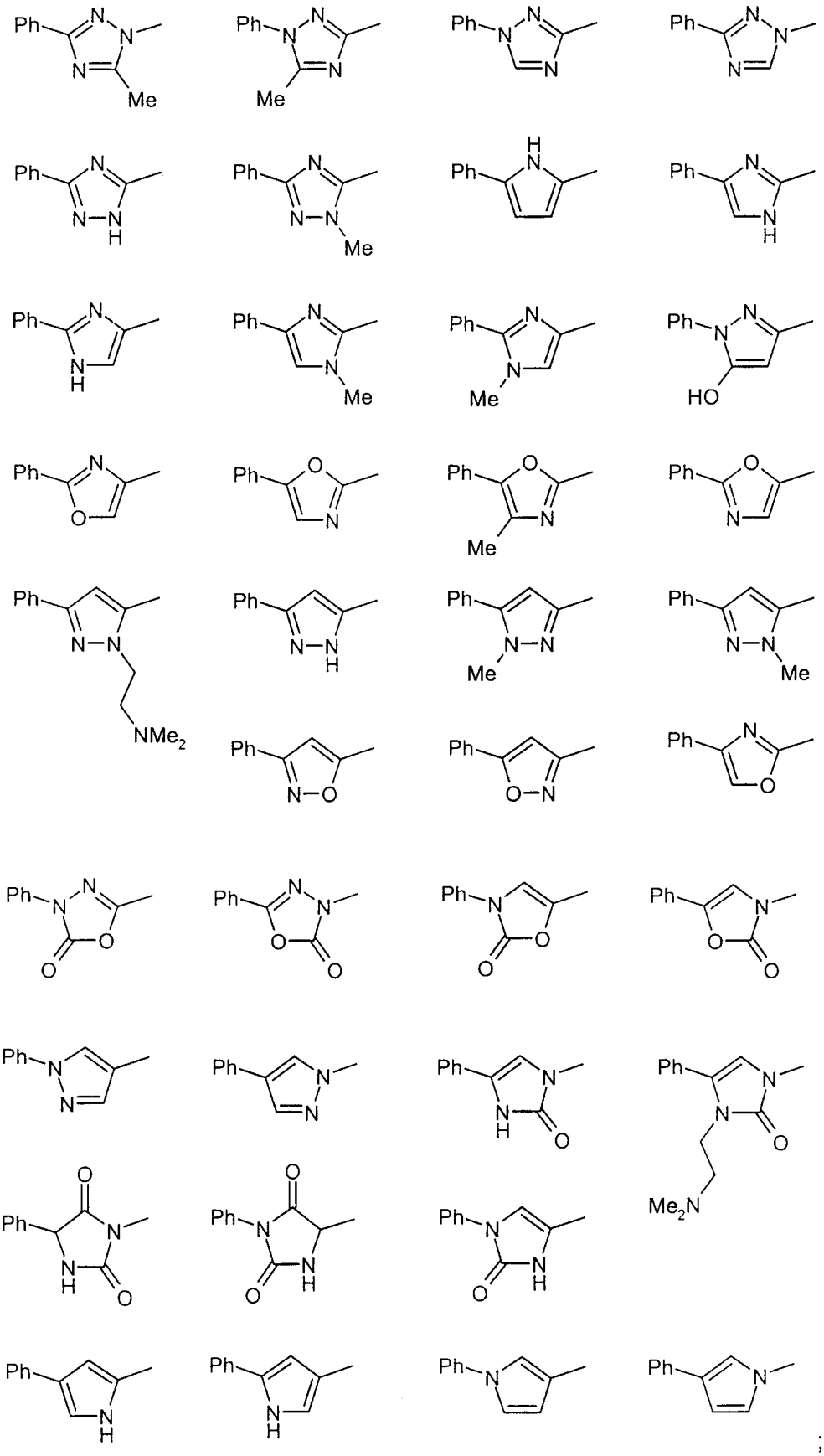
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

| | |
|---|---|
| A | ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Oxazol, Oxazolin, Isoxazol, 1,3,4-Oxadiazol oder Oxadiazolin, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, $C_1$-$C_4$-Alkyloxy oder durch $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein kann, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Chlor, Brom, OH oder -$NR^6R^7$; |
| X | Sauerstoff; |
| $R^1$ | ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -$NR^6R^7$ substituiert ist; |
| $R^2$ und $R^3$ | Wasserstoff; |
| $R^4$ und $R^5$ | Wasserstoff; |
| $R^6$ | Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl; |
| $R^7$ | Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. |

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppe




für einen der folgenden Reste stehen kann


Ph
N
Me
H
HO
NMe2
O

;

X Sauerstoff;

$R^1$ ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

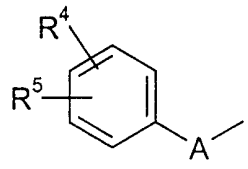
$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

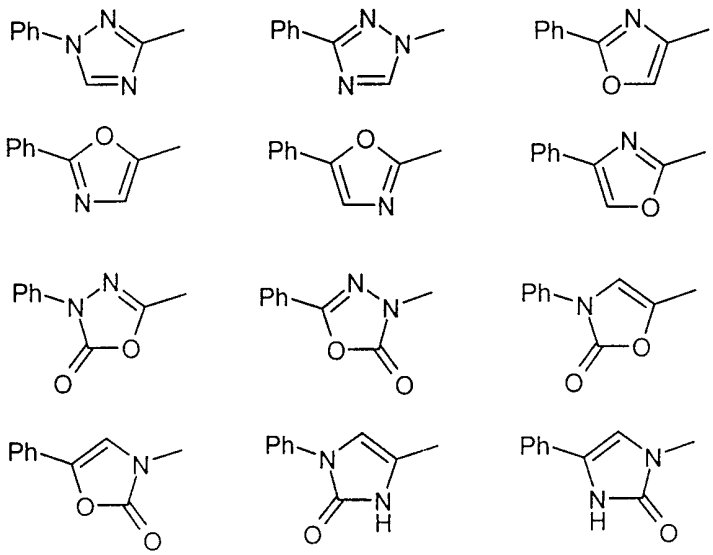
$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Ferner sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann:



X Sauerstoff;

$R^1$ ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

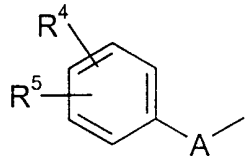
$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

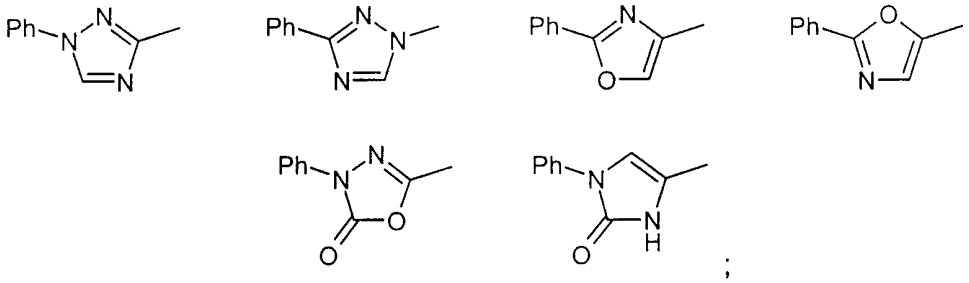
$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Ferner sind von besonderer Bedeutung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann:



;

X Sauerstoff;

$R^1$ $-CH_2-CH_2-NR^6R^7$;

$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

$R^6$ Methyl;

$R^7$ Methyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als besonders bevorzugt seien ferner die folgenden Verbindungen hervorgehoben:

-3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-1,2,4-triazol;
-1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazol;
-4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol;
-5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol;

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, $C_1$-$C_6$-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -S-$C_1$-$C_6$-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto,

$C_1$-$C_6$-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -S-$C_1$-$C_6$-Alkyl.

Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, $C_1$-$C_6$-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -S-$C_1$-$C_6$-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

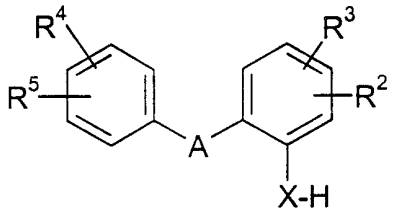
Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_1$-$C_6$-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, $CF_3$, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-$C_1$-$C_6$-Alkyl, -S-$C_1$-$C_6$-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel $NR^6R^7$ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine hohe Affinität zu folgendem Rezeptortyp aufweist: "Na+ Kanal site 2" Bindungsstelle. Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Anlehnung an bekannte Analogieverfahren dargestellt werden. So können beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II),

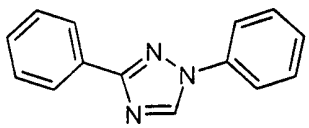
worin A, X und die Reste $R^2$, $R^3$, $R^4$ und $R^5$ die oben genannte Bedeutung aufweisen, unter basischen Bedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

$$L\text{-}R^1,$$

wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl darstellt und $R^1$ die oben angegebene Bedeutung aufweist, unter Alkylierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden.

Die folgenden Synthesevorschriften dienen der näheren Erläuterung der zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbaren Analogieverfahren, ohne die Erfindung jedoch auf deren Gegenstand zu beschränken.

**Beispiel 1:** 1,3-Diphenyl-1,2,4-triazol



a) Benzoylimidoethylester-hydrochlorid:

Bei ca. 0°C wird in eine Lösung von 100 g Benzonitril und 60 ml Ethanol über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden HCl-Gas eingeleitet (Gewichtszunahme: ca. 65 g). Die erhaltene Mischung wird anschließend 6 Tage bei -25°C stehen gelassen. Nach Erwärmen auf 0°C wird mit Ether verrührt und der so erhaltene kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Das so

erhaltene Imidoetherhydrochlorid (139,5 g = 78% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt.

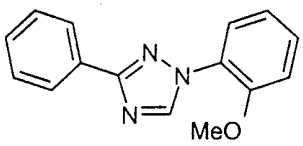
b) Imidohydrazid:

In 50 ml wasserfreiem Ethanol werden 3,7 g Benzoylimidoethylester-hydrochlorid und 2,2 g Phenylhydrazin über einen Zeitraum von 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase mit wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,3 g (54%) des Imidohydrazids in Form leicht roter Kristalle. Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht.

c) 1,3-Diphenyl-1,2,4-triazol

2 g Imidohydrazid werden in 5 ml Ameisensäure (98%-ig) aufgenommen und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz vorsichtig mit 10%iger $Na_2CO_3$-Lösung auf pH=8 gestellt und die erhaltene Mischung zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 95:5) gereinigt und anschließend ins Hydrochlorid überführt. Ausbeute: 0,7 g (30%), Schmp.: 80°C;

**Beispiel 2:** 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-triazol




a) Imidohydrazidbildung:

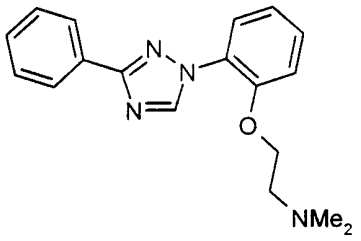
In 80 ml wasserfreiem Ethanol werden 4,6 g Benzoylimidoethylester-hydrochlorid (siehe Beispiel 1, Stufe a) und 3,5 g 2-Methoxy-phenylhydrazin über einen Zeitraum von 4-5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in verdünnter wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase mit wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach

Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,5 g (41%) des Imidohydrazids in Form eines braunen Öls. Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht.

b) 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-triazol

2,4 g Imidohydrazid werden in 10 ml Ameisensäure (98%-ig) aufgenommen und 8-9 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eis gegeben und die erhaltene Mischung zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rückstands erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol: Ethylacetat 90:10). Ausbeute: 1,2 g (48%), Schmp.: 83-84°C;

**Beispiel 3:** 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazol




a) 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-triazol

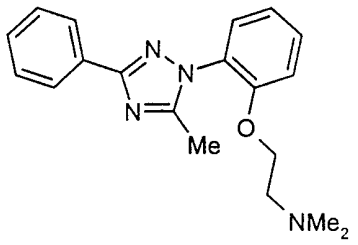
1,1 g 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-triazol (siehe Beispiel 2) werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 1 ml $BBr_3$ in 10 ml Dichlormethan versetzt. Nach 3-4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die verbleibende wässrige Phase wird nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der gesammelten Dichlormethanphasen über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel abdestilliert. Es verbleiben 1 g (96%) der Titelverbindung (Schmp.: 148-154°C).

b) 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazol

0,94 g 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-triazol werden in 25 ml DMF gelöst und mit 0,18 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man rührt anschließend noch 30 Minuten bei Raumtemperatur und gibt dann eine zuvor 5 Minuten gerührte Mischung aus 1,15 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,36 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 25 ml DMF zu. Diese Mischung wird für 4 Stunden auf 100°C erhitzt, und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in 2 N Salzsäure aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und zweimal mit

Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Methanol).
Ausbeute: 500 mg (41%), helles Öl; Schmp. (Fumarat): 184-186°C;

**Beispiel 4:** 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol




a) Imidohydrazidbildung:
In 40 ml wasserfreiem Ethanol werden 2,5 g des gemäß Beispiel 1 (Stufe a) erhaltenen Benzoylimidoethylester-hydrochlorids und 2,9 g 2-Benzyloxy-phenylhydrazin über einen Zeitraum von 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in verdünnter wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase mit wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 1,6 g (37%) des Imidohydrazids in Form leicht brauner Kristalle. Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht.

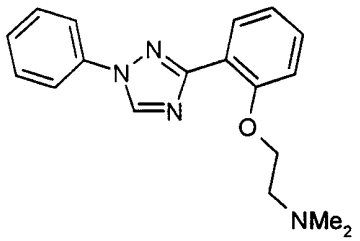
b) 1-(2-Benzyloxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol
1,55 g Imidohydrazid werden mit 4,1 g Orthoessigsäuretriethylester in 30 ml wasserfreiem Ethanol aufgenommen und 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die so erhaltene organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol: Ethylacetat 80:20).
Ausbeute: 1,1 g (64%), leicht bräunliches Öl;

c) 1-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol
1 g 1-(2-Benzyloxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 ml $BBr_3$ in 10 ml Dichlormethan versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur

wird der Ansatz mit weiteren 100 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 80:20).
Ausbeute: 0,6 g (82%); Schmp.: 198-199°C, farblose Kristalle;

d) 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol
0,69 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid x HCl werden in 10 ml 1,4-Dioxan und 2 ml Wasser vorgelegt, mit 0,69 g Kaliumcarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 0,6 g 1-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol in 5 ml 1,4-Dioxan sowie einer Suspension von 0,27 g Kalium-tert.-butylat in 5 ml 1,4-Dioxan. Die so erhaltene Mischung wird 3 Stunden bei ca. 100°C gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die so erhaltene organische Phase erst mit Wasser, dann mit 2N-HCl-Lösung (aq.) extrahiert. Die wässrigen Phasen werden mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 80:20). Die so erhaltene Titelverbindung wird in das Dihydrochlorid überführt.
Ausbeute: 0,4 g (42%); Schmp.: 170°C (Zersetzung), farblose Kristalle;

**Beispiel 5:** 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-1,2,4-triazol




a) 2-Hydroxy-benzoylimidoethylester-hydrochlorid:
Bei ca. 0°C wird in eine Lösung von 60 g 2-Cyanophenol und 60 ml Ethanol in 500 ml wasserfreiem Diethylether über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden HCl-Gas eingeleitet. Die erhaltene Mischung wird 2 Stunden bei gleichbleibender Temperatur nachgerührt und anschließend mehrere Tage stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Imidoetherhydrochlorid (49,1 g = 48%; Schmp.: 130-131°C) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt.

b) Imidohydrazidbildung:

In 50 ml wasserfreiem Ethanol werden 4 g des zuvor hergestellten 2-Hydroxy-benzoylimidoethylester-hydrochlorids und 2,2 g Phenylhydrazin über einen Zeitraum von 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in verdünnter wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase mit wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 3,4 g (75%) des Imidohydrazids in Form leicht roter Kristalle (Schmp.: 154°C u. Zersetzung). Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht.

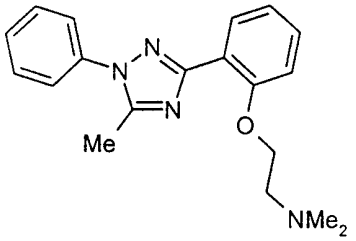
c) 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol

3 g Imidohydrazid werden in 7,5 ml Ameisensäure (98%-ig) aufgenommen und 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eis gegeben und vorsichtig mit 10%-iger $Na_2CO_3$-Lösung (aq.) neutralisiert. Die erhaltene Mischung wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rückstands erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 80:20).
Ausbeute: 2,6 g (84%), Schmp.: 105°C;

d) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-1,2,4-triazol

2,37 g 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-1,2,4-triazol werden in 50 ml DMF gelöst und mit 0,44 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man rührt anschließend noch 30 Minuten bei Raumtemperatur nach und gibt dann eine zuvor 5 Minuten gerührte Mischung aus 2,88 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,88 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 50 ml DMF zu. Diese Mischung wird für 4 Stunden auf 100°C erhitzt, und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in 2 N HCl-Lösung (aq.) aufgenommen und mit Essigsäureesthylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Methanol). Nach der Reinigung wird die Titelverbindung in das Hydrochlorid überführt.
Ausbeute: 2,5 g (72%), Schmp. (Hydrochlorid): 187-198°C;

**Beispiel 6:** 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-methyl-1-phenyl-1,2,4-triazol




a) 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-1-phenyl-1,2,4-triazol

3,4 g des gemäß Beispiel 5 (Stufe b) hergestellten Imidohydrazids werden mit 12,1 g Orthoessigsäuretriethylester in 50 ml wasserfreiem Ethanol aufgenommen und 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die so erhaltene organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol:Ethylacetat 80:20).

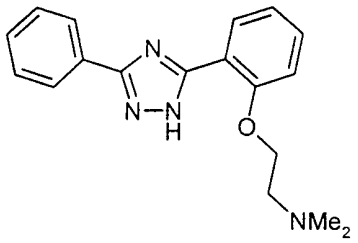
Ausbeute: 2 g (53%), leicht bräunliches Öl;

b) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-methyl-1-phenyl-1,2,4-triazol

2,3 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid x HCl werden in 10 ml 1,4-Dioxan und 2 ml Wasser vorgelegt, mit 2,8 g Kaliumcarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 2,0 g 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-1-phenyl-1,2,4-triazol in 10 ml 1,4-Dioxan sowie einer Suspension von 0,9 g Kalium-tert.-butylat in 5 ml 1,4-Dioxan. Die so erhaltene Mischung wird 3 Stunden bei ca. 100°C gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die so erhaltene organische Phase erst mit Wasser, dann mit 2N-HCl-Lösung (aq.) extrahiert. Die wässrigen Phasen werden mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 80:20). Die so erhaltene Titelverbindung wird in das Dihydrochlorid überführt.

Ausbeute: 1,2 g (38%); Schmp.: 85°C (Zersetzung), farblose Kristalle;

**Beispiel 7:** 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-triazol




a) 2-Phenyl-benzo[e][1,3]oxazin-4-on:

Die Herstellung erfolgte nach einem literaturbekannten Verfahren (J. Chem. Soc. 1910, 208).

b) 3-(2-Hydroxyoxyphenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol:

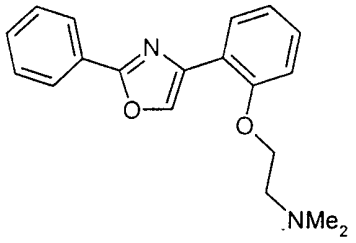
1,9 g 2-Phenyl-benzo[e][1,3]oxazin-4-on werden in 75 ml Ethanol mit 1,0 g Hydrazinhydrat zum Rückfluß erhitzt. Nach ca. 1 Stunde wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Wasser verrührt. Der entstehende Feststoff (3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Ausbeute: 0,5 g (25%);

c) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-triazol

0,85 g 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol werden mit 4 mmol Natriummethylat bei Raumtemperatur für 15 Minuten in wasserfreiem Methanol (20 ml) gerührt. Nach Abdestillieren des Lösemitels im Vakuum werden 20 ml DMF zu gegeben und die so erhaltene Lösung zu einer zuvor 30 Minuten gerührten Mischung aus 0,87 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,24 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 20 ml DMF gegeben. Diese Mischung wird für 2 Stunden auf 100°C erhitzt, und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat:Isopropanol 70:30). Nach der Reinigung wird die Titelverbindung in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 0,14 g (11%), Schmp. (Hydrochlorid): 207-208°C;

**Beispiel 8:** 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol




a) 2-Benzyloxyacetophenon:

2,3 g Natrium werden in 150 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 13,6 g 2-Hydroxyacetophenon versetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 17,1 g Benzylbromid und 10 ml DMF zugesetzt. Es wird ca. 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 19 g (84%) 2-Benzyloxyacetophenon, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden können.

b) 1-(2-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon:

2,26 g des 2-Benzyloxyacetophenons aus Stufe (a) werden mit 3,54 g Diacetoxyphenyl-$\lambda^3$-iodan in 22 ml Methanol aufgenommen und bei ca. 10°C unter Rühren langsam mit einer Lösung von 1,2 g NaOH in 22 ml Methanol versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz unter Kühlung mit 2N HCl-Lösung (aq.) angsäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol:Ethylacetat 80:20). Ausbeute: 1,3 g (54%);

c) 2-Benzyloxy-1-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanon:

Eine Lösung von 0,73 g Benzoesäure in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit 1,23 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 1,3 g 1-(2-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon gemäß Stufe (b) versetzt. Nach abschließender Zugabe von 100 mg N,N-Dimethylaminopyridin wird ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene Niederschlag abgetrennt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol:Ethylacetat 80:20). Ausbeute: 0,95 g (51%);

d) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol

3.46 g 2-Benzyloxy-1-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanon gemäß Stufe (c) werden mit 2,95 g Acetamid und 0,9 ml Bortrifluorid-etherat in 100 ml wasserfreiem Xylol über 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Waschen der erhaltenen Lösung mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol). Neben reisoliertem Edukt werden 1 g (31%) der Zielverbindung isoliert.

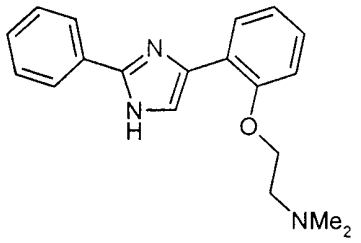
e) 4-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol

0,7 g 4-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol gemäß Stufe (d) werden 30 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 0,1 g Pd/C-Katalysator bei 20-60°C hydriert (5 bar). Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dioxan:Hexan 1:5). Ausbeute: 0,5 g (99%);

f) 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol

0,48 g 4-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol werden in 6 ml DMF gelöst und bei 0°C langsam mit 2 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Hexan versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird tropfenweise eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 0,86 g 2-N,N-Dimethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid und 6 mmol Lithiumhexamethyldisilazan in 8 ml DMF zugegeben. Diese Mischung wird für 8 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat:Isopropanol 70:30). Nach der Reinigung wird die Titelverbindung in das Hydrochlorid überführt.
Ausbeute: 0,2 g (29%), Schmp. (Hydrochlorid): 245-246°C;

**Beispiel 9:** 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-imidazol




a) 1-(2-Benzyloxy-phenyl)-2-brom-ethanon:

2,9 g 2-Benzyloxyacetophenon (Beispiel 8, Stufe (a)) werden in 50 ml wasserfreiem Chloroform aufgenommen und bei ca. 2°C unter Rühren langsam mit einer Lösung von 2.1 g Brom in 10 ml wasserfreiem Chloroform versetzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol).

Ausbeute: 2,3 g (59%);

b) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-imidazol

1,5 g 1-(2-Benzyloxy-phenyl)-2-brom-ethanon gemäß Stufe (a) werden mit 2,4 g Benzamidin-hydrochlorid in 30 ml wasserfreiem Chloroform über 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die abgetrennt organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 98:2). Ausbeute: 1,2 g (82%);

c) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-1-tert.butoxycarbonyl-2-phenyl-1,3-imidazol

1,7 g 4-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-imidazol gemäß Stufe (b) werden mit 0,3 g N,N-Dimethylaminopyridin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren bei ca. 10°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,18 g Di-tert.-butyldicarbonat ($BOC_2O$) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit $KHSO_4$-Lösung, $NaHCO_3$-Lösung ung NaCl-Läösung gewaschen. Die abgetrennte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Ausbeute: 2,2 g (99%);

d) 1-tert.Butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-imidazol

2,2 g 4-(2-Benzyloxyphenyl)-1-tert.butoxycarbonyl-2-phenyl-1,3-imidazol gemäß Stufe (c) werden in 35 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 0,2 g Pd/C-Katalysator bei Raumtemperatur hydriert (5 bar). Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol). Ausbeute:0,75 g (43%);

e) 1-tert.Butoxycarbonyl-4-{2-[2(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-imidazol

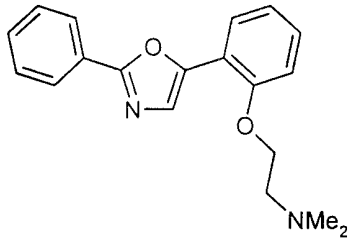
1,15 g 1-tert.Butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-imidazol werden in 15 ml DMF gelöst und mit 0,136 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man rührt anschließend noch 30 Minuten bei Raumtemperatur nach und gibt dann eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 0,72 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid und 0,2 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 20 ml DMF zu. Diese Mischung wird für 2 Stunden auf 100°C erhitzt, und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Dioxan:Hexan 1:5). Ausbeute: 0,75 g (54%);

f) 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-imidazol

0,75 g 1-tert.Butoxycarbonyl-4-{2-[2(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-imidazol in 5 ml Ethanol werden mit 20 ml einer 2 M Lösung von HCl in Ethylacetat versetzt, 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat:Isopropanol 70:30). Nach der Reinigung wird die Titelverbindung in das Dihydrochlorid überführt.

Ausbeute: 0,27 g (39%), Schmp. (Hydrochlorid): 155-158°C;

**Beispiel 10:** 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol




a) 2-Amino-1-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanon:

2 g 1-(2-Benzyloxy-phenyl)-2-brom-ethanon (Beispiel 9, Stufe (a)) werden in 15 ml wasserfreiem Chloroform aufgenommen und mit einer Lösung von 1,8 g Urotropin in 40 ml wasserfreiem Chloroform versetzt. Nach 6 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag abgetrennt und die verbleibende Lösung eingeengt. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird der verbleibende Rückstand in Ethanol gelöst, unter Kühlung mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Ausbeute: 2,4 g (Rohprodukt).

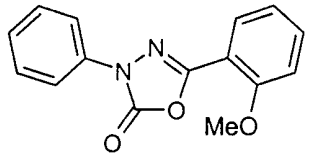
b) 2-Benzoylamino-1-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanon:

1,66 g des Rohprodukts aus Stufe (a) werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgenommen und nacheinander mit 10 ml Pyridin, 5 ml Dimethylformamid, 5 ml Triethylamin und 2 ml Benzoesäurechlorid versetzt und bei erhöhter Temperatur (ca. 45°C) gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol:Ethylacetat 90:10). Ausbeute: 0,6 g (30%);

c) 5-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol

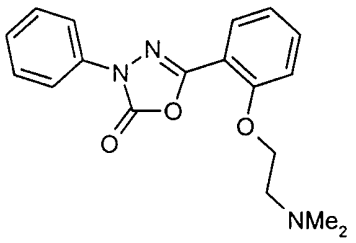
0,6 g 2-Benzoylamino-1-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanon gemäß Stufe (b) werden mit 10 ml Phosphoroxychlorid unter Rühren 2 Stunden auf 110-115°C erwärmt. Nach Abkühlen wird auf Eis gegossen, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert.Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dioxan:Hexan 1:5). Ausbeute: 0,55 g (96%.);

**Beispiel 11:** 5-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on




Zu einer Lösung von 6,3 g N'-Methoxybenzoyl-N-phenyl-hydrazin- carbonsäure-ethylester in wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur unter Rühren 3,2 ml Trichloromethylchlorformiat (Diphosgen) gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 6,5 g (96%), Schmp.: 112-115°C;

**Beispiel 12:** 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on

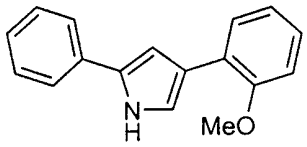



a) 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on:
6,4 g 5-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on (Beispiel 11) werden in 60 ml Dichlormethan gelöst und unter Kühlung (0-5°C) tropfenweise mit 17,9 g $BBr_3$ versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz vorsichtig auf 50 ml gekühltes Methanol gegeben und mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit wässriger $Na_2CO_3$-Lösung (17%-ig) und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ wird das Lösemittel abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt wird durch Kristallisation aus n-Hexan gereinigt. Ausbeute: 5,2 g (86%), Schmp.: 148°C;

b) 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on
1 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on werden in 10 ml DMF gelöst und mit 0,24 g Natriumhydrid (80% in Öl) versetzt. Man rührt anschließend noch 20 Minuten bei Raumtemperatur und gibt dann 0,57 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid zu. Diese Mischung wird für 3 Stunden auf 100°C erhitzt und nach Abkühlen auf Wasser gegeben. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester und

Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 95:5). Die so erhaltene freie Base wird in Aceton gelöst und durch Zugabe von ethanolischer HCl-Lösung in das Hydrochlorid überführt. Ausbeute: 0,34 g, Schmp.: 170°C (Hydrochlorid);

**Beispiel 13:** 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol




a) 3-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-on:
Zu einer Lösung von 6,4 g NaOH in 90 ml Wasser und 40 ml Ethanol werden bei 10°C 15 g Acetophenon und 17 g 2-Methoxybenzaldehyd gegeben. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Es verbleiben 32 g 3-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-on als farbloses Öl, das ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

b) 3-(2-Methoxyphenyl)-4-nitro-1-phenyl-butan-1-on:
Zu einer Lösung von 32 g 3-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-on und 6,6 ml Nitromethan in Methanol werden 3,3 g Natriummethylat in Methanol gegeben. Die erhaltene Mischung wird unter Rühren 2 Stunden auf 50°C erhitzt und nach Abkühlen durch Zugabe von Essigsäure langsam auf pH 5 eingestellt. Diese Lösung wird mit Wasser verdünnt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen wird das Lösemittel abdestilliert. Es verbleiben 34 g 3-(2-Methoxyphenyl)-4-nitro-1-phenyl-butan-1-on als farbloses Öl, das ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

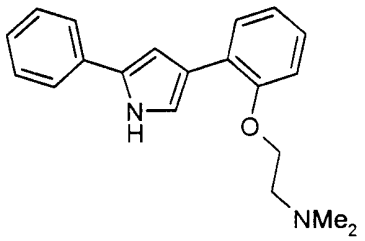
c) 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol:
34 g 3-(2-Methoxyphenyl)-4-nitro-1-phenyl-butan-1-on werden mit Raney-Nickel in Ethylacetat für 2 Tage unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 24 g 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol als farbloses Öl, das ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

d) 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol:

Eine Mischung von verbleiben 24 g 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol und 2 g Pd/C (30%-ig) in 200 ml p-Cymol wird für 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleit ein öliger Rückstand, der durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 6 g (25%), Schmp.: 90-93 °C (n-Hexan);

**Beispiel 14:** 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrrol



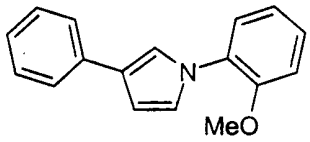

a) 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol:

Die Darstellung erfolgte ausgehend von 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol (Beispiel 3) in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe a). Schmp.: 144-146°C;

b) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrrol:

Die Darstellung erfolgte ausgehend von 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl -1H-pyrrol in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe b). Schmp.: 105-108°C;

**Beispiel 15:** 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol




a) 2-(2-Methoxyphenyl)amino-1-phenyl-ethan-1-on:

Eine Mischung von 10 g 2-Bromacetophenon, 5,62 ml 2-Methoxyanilin und 5,85 g $Na_2CO_3$ in Ethanol wird 18 Stunden gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird weitere 30 Minuten gerührt und die Mischung filtriert. Nach Waschen des abgetrennten Feststoffs mit Wasser und Hexan verbleiben 9,7 g 2-(2-Methoxyphenyl)amino-1-phenyl-ethan-1-on als grün-gelber Feststoff. Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht.

b) 2,3-Di(methoxycarbonyl)-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol:

Eine Lösung von 7,4 g 2-(2-Methoxyphenyl)amino-1-phenyl-ethan-1-on und 11,3 ml Acetylendicarbonsäuredimethylester in 150 ml Toluol wird 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (n-Hexane:Ethylacetat 80:20). Man erhält 9,4 g 2,3-Di(methoxycarbonyl)-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol als farbloses Öl.

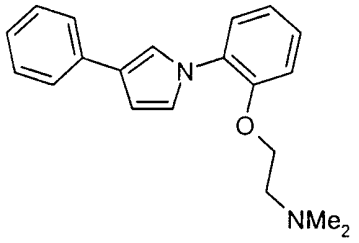
c) 2,3-Dicarboxy-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol:

Eine Lösung von 8,4 g 2,3-Di(methoxycarbonyl)-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol und 2,6 g KOH in Diethylenglycolmonomethylether wird für 3 Stunden um Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Wasser gegeben, angesäuert und 3 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Diethylether kristallisiert. Es werden 4,8 g 2,3-Dicarboxy-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol erhalten.

d) 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol:

In 50 ml Chinolin werden 4,8 g 2,3-Dicarboxy-1-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrrol und 2 g Cu-Pulver für 2 Stunden auf ca. 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Cu-Pulver abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, mit verdünnter wässriger HCl-Lösung angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit nacheinander mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat 95:5). Es werden 1,6 g 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol in Form eines farblosen Öls erhalten.

**Beispiel 16:** 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-pyrrol



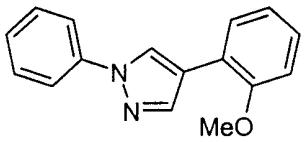

a) 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol:

Die Darstellung erfolgte ausgehend von 1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol (Beispiel 15) in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe a). farbloses Öl;

b) 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-pyrrol:

Die Darstellung erfolgte ausgehend von 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-pyrrol in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe b). Schmp.: 116-121°C (Hydrochlorid);

**Beispiel 17:** 4-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-pyrazol




a) 1-Methoxy-2-(2-methylsulfanyl-vinyl)-benzol:

Zu einer Lösung von 1,5 g Methylmercaptomethyl-triphenyl-phosphoniumchlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0°C langsam 2,6 ml einer 1,6 M Buthyllithium-Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Stunde werden 5,7 g 2-Methoxybenzaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben und es wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der verbeleibende Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach Extrahieren mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung, wässriger $Na_2CO_3$-Lösung (17%) und Waschen mit Wasser werden die gesammelten organischen Phasen getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 90:10) liefert 5,5 g 1-Methoxy-2-(2-methylsulfanyl-vinyl)-benzol.

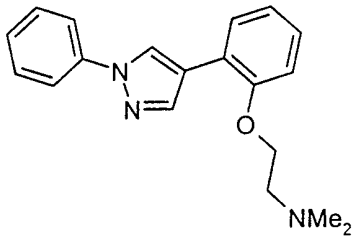
b) 2-(2-Methoxyphenyl)-3-methylsulfanyl-propenal:

Eine Lösung von 5,5 g 1-Methoxy-2-(2-methylsulfanyl-vinyl)-benzol in 15 ml Dimethylformamid wird mit 4,7 g $POCl_3$ unter Rühren für 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird vorsichtig Diethylether und Wasser zugesetzt und die erhaltene

Mischung mit wässriger NaOH-Lösung (10%) auf pH 9 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und nach Trocknen im Vakuum vom Lösemittel befreit. Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 70:30) liefert 2,5 g 2-(2-Methoxyphenyl)-3-methylsulfanyl-propenal.

c) 4-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-pyrazol:
Eine Lösung von 2,4 g 2-(2-Methoxyphenyl)-3-methylsulfanyl-propenal in wasserfreiem Dioxan wird mit 1,3 g Phenylhydrazin über 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Diethylether und verdünnter, wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt, der ölige Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 95:5) gereinigt.
Ausbeute: 0,85 g, Schmp.: 60-68°C (n-Hexan);

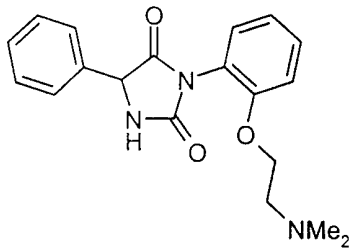
**Beispiel 18:** 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-pyrazol




a) 4-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-pyrazol:
Die Darstellung erfolgte ausgehend von 4-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-pyrazol (Beispiel 17) in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe a). Schmp.: 205-208°C (Diethylether);

b) 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-pyrazol:
Die Darstellung erfolgte ausgehend von 4-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-pyrazol in Analogie zu Beispiel 12 (Stufe b). Schmp.: 150°C (Hydrochlorid);

**Beispiel 19:** 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion




a) 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-2-nitro-benzol:

Zu 24 g Nitrophenol und 72 g $K_2CO_3$ in wasserfreiem Aceton werden unter Rühren 23 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid gegeben. Diese Mischung wird 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird abgekühlt und langsam mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase auf pH 9 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen der Ethylacetatphase und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum liefern 11 g 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-2-nitro-benzol als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Phase eingesetzt wird.

b) 2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-anilin:

in 200 ml Ethanol werden 11 g 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-2-nitro-benzol bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 6 Stunden in Gegenwart von 0,5 g Pd/C (10%) unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 8,5 g eines farblosen Öls, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

c) 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-2-isocyanat-benzol:

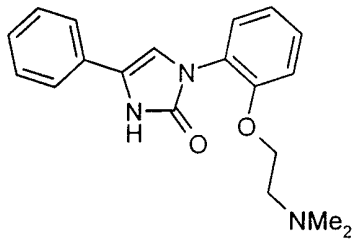
Zu 8 g 2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-anilin in 80 ml Dioxan werden 5,5 ml Trichlormethyl-chlorformiat (Diphosgen) gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 60°C wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 9 g Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

d) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion

Zu einer Lösung von 6,6 g Phenylglycin und 2,9 g Kaliumhydroxid in Wasser (ca. 20 ml) werden 10 g des gemäß Stufe (c) generierten Isocyanats langsam zugesetzt. Die Mischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung angesäuert (ca. pH 2). Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und in einer Mischung von 8%-iger wässriger HCl-Lösung in Ethanol (150 ml) zum Rückfluß erhitzt. Nach 6 Stunden wird langsam abgekühlt und mit wässriger

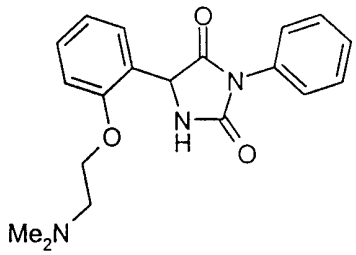
$Na_2CO_3$-Lösung (17%-ig) alkalisch gestellt. Der erhaltene Niederschlag wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Es werden 2,4 g der Titelverbindung erhalten.

**Beispiel 20:** 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Zu einer Lösung von 2,4 g 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion (siehe Beispiel 9) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden langsam 14,1 ml RED-Al zugegeben. Diese Mischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt und mit wässriger HCl-Lösung (10%-ig) versetzt. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen der gesammelten organischen Phasen und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan:Methanol 90:10). Das so erhaltene Öl wird mittels etherischer HCl-Lösung in das Hydrochlorid überführt.
Ausbeute: 0,4 g; Schmp.: 220-223°C (Hydrochlorid).

**Beispiel 21:** 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion



a) 2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzaldehyd:
Zu 26 ml 2-Hydroxybenzaldehyd und 90 g $K_2CO_3$ in wasserfreiem Aceton werden unter Rühren 58 g 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid gegeben. Diese Mischung wird 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird abgekühlt und langsam mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung (5%-ig) versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether wird die wässrige Phase auf pH 9 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen der Ethylacetatphase und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum liefern 11 g 2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzaldehyd als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Phase eingesetzt wird.

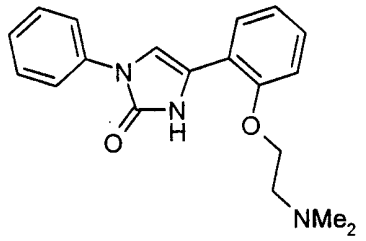
b) 2-Amino-2-{[2(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-essigsäure:

In 500 ml Ethanol (50%-ig) werden 29 g 2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzaldehyd-hydrochlorid und 73 g Ammoniumcarbonat aufgenommen. Diese Mischung wird mit 16,4 g Kaliumcyanid versetzt. Diese Mischung wird auf 60°C erwärmt und bei konstanter Temperatur 8 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wird mit wässriger HCl auf pH 2 angesäuert. Das Ethanol wird vorsichtig im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase wird mit wässriger NaOH-Lösung (10%-ig) alkalisch gestellt (pH 10). Nach Extraktion mit Dichlormathan und Abdestillieren des organischen Lösemittels verbleiben 10 g eines weißen Niederschlags, der in wässriger HBr-Lösung (48%-ig) 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt wird. Das Produkt (5 g) wird in Form eines weißen Feststoffs (Schmp.: 195-196°C) nach Einengen und Kristallisation aus Methanol:Essigsäure 50:1 erhalten.

c) 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion

Zu einer Lösung von 4 g 2-Amino-2-{[2(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-essigsäure und 1,65 g Kaliumhydroxid in Wasser (ca. 20 ml) werden langsam 1,4 ml Phenylisocyanat zugesetzt. Die Mischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert, mit wässriger HCl-Lösung (10%-ig) angesäuert (ca. pH 2) und zum Rückfluß erhitzt. Nach 6 Stunden wird langsam abgekühlt und mit wässriger $Na_2CO_3$-Lösung (10%-ig) alkalisch gestellt. Der erhaltene Niederschlag wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Es werden 3 g der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (Schmp.: 120-124°C) erhalten.

**Beispiel 22:** 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on




Zu einer Lösung von 1,5 g 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion (siehe Beispiel 11) in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden langsam 8,8 ml RED-Al zugegeben. Diese Mischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt und mit wässriger HCl-Lösung (10%-ig) versetzt. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen der gesammelten organischen Phasen und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan:Methanol 90:10). Das so erhaltene Öl wird mittels etherischer HCl-Lösung in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 0,15 g; Schmp.: 215-218°C (Hydrochlorid).

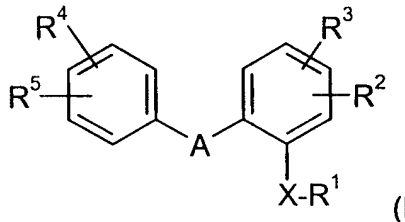
d) 5-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol

0,55 g 5-(2-Benzyloxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol gemäß Stufe (c) werden in 30 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 0,1 g Pd/C-Katalysator (10%) bei ca. 60°C hydriert (5,7 bar). Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dioxan:Hexan 3:5). Ausbeute: 0,38 g (95%);

e) 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-1,3-oxazol

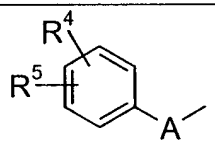
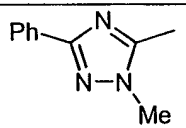
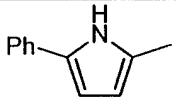
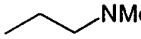
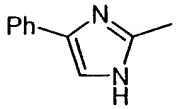
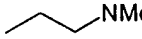
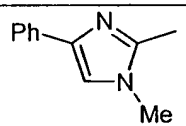
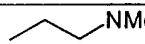
0,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-oxazol werden in 6 ml DMF gelöst und bei 0°C langsam mit 1,6 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Hexan versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird tropfenweise eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 0,69 g 2-N,N-Dimethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid und 4,8 mmol Lithiumhexamethyldisilazan in 8 ml DMF zugegeben. Diese Mischung wird für 6 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat:Isopropanol 70:30). Nach der Reinigung wird die Titelverbindung in das Hydrochlorid überführt.
Ausbeute: 0,18 g (33%), Schmp. (Hydrochlorid): 246-247°C;

Gemäß den zuvor beschriebenen Verfahren oder in Anlehnung an Analogieverfahren können ferner die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $R^2$, $R^3$, $R^4$ und $R^5$ = Wasserstoff hergestellt werden:

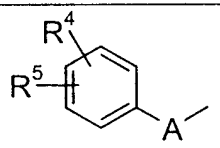
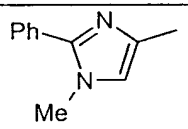
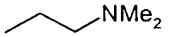
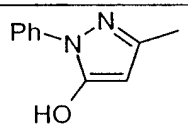
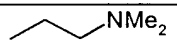
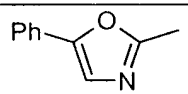
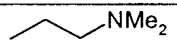
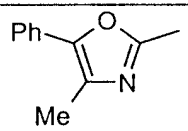
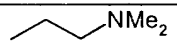
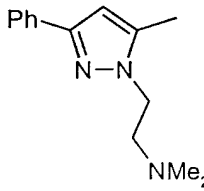
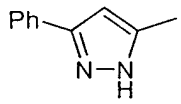
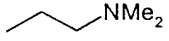


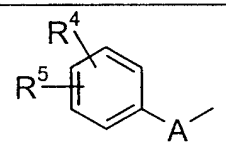
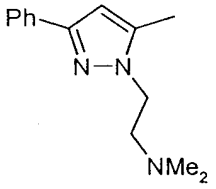
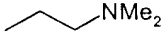
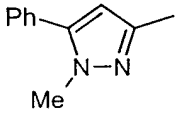
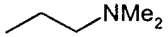
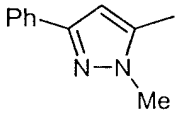
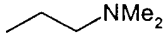
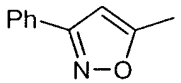
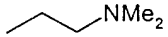
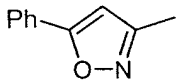
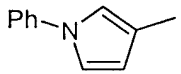
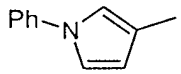
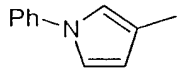

(I)

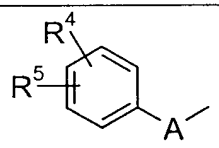
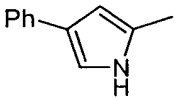
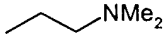
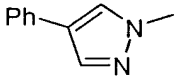
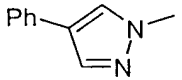
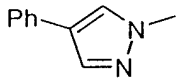
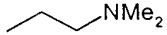
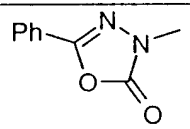
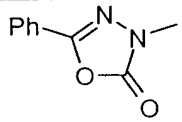
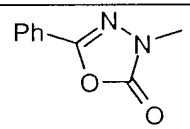
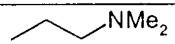
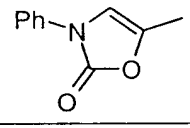
Tabelle 1:

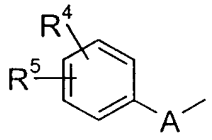
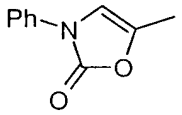
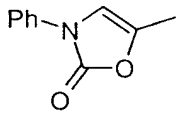
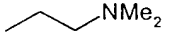
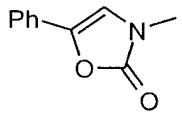
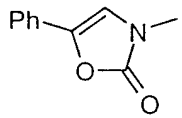
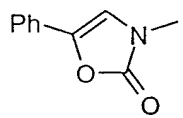
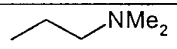
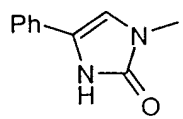
| Beispiel |  | -X- | -$R^1$ | Schmp. [°C] | Chemische Bezeichnung |
|---|---|---|---|---|---|
| 23 |  | -O- |  | 118-120 d | 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol |
| 24 |  | -O- |  | 237 a | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-pyrrol |
| 25 |  | -O- |  | 176-177 e | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-imidazol |
| 26 |  | -O- |  | 141-143 e | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-methyl-4-phenyl-imidazol |

ERSATZBLATT (REGEL 26)

| Beispiel |  | -X- | -$R^1$ | Schmp. [°C] | Chemische Bezeichnung |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 |  | -O- |  | 177-178 [b] | 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-methyl-2-phenyl-imidazol |
| 28 |  | -O- |  | 185-188 [a] | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-hydroxy-1-phenyl-pyrazol |
| 29 |  | -O- |  | 178-180 [a] | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-oxazol |
| 30 |  | -O- |  | 155-157 [b] | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-methyl-5-phenyl-oxazol |
| 31 |  | -O- | -H | 215-217 [a] | 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-pyrazol |
| 32 |  | -O- |  | 130-133 [c] | 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-pyrazol |

| Beispiel |  | -X- | -$R^1$ | Schmp. [°C] | Chemische Bezeichnung |
|---|---|---|---|---|---|
| 33 |  | -O- |  | 253-254 [b] | 1-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]-5-{2-[2(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-pyrazol |
| 34 |  | -O- |  | 218-220 [b] | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-methyl-5-phenyl-pyrazol |
| 35 |  | -O- |  | 113-115 [b] | 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-methyl-3-phenyl-pyrazol |
| 36 |  | -O- |  | 182-183 [a] | 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-isoxazol |
| 37 |  | -O- |  | 172-175 [a] | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-isoxazol |
| 38 |  | -O- | -Methyl | 93-95 | 3-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-pyrrol |
| 39 |  | -O- | -H | 72-74 | 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-pyrrol |
| 40 |  | -O- |  | 217-219 [a] | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1-phenyl-pyrrol |

| Beispiel |  | -X- | -$R^1$ | Schmp. [°C] | Chemische Bezeichnung |
|---|---|---|---|---|---|
| 41 |  | -O- |  | 177-179 [a] | 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-1H-pyrrol |
| 42 |  | -O- | -H | - | 1-(2-Hydroxyphenyl)-4-phenyl-pyrazol |
| 43 |  | -O- | -Methyl | - | 1-(2-Methoxyphenyl)-4-phenyl-pyrazol |
| 44 |  | -O- |  | - | 1-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-pyrazol |
| 45 |  | -O- | -Methyl | 129-131 | 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on |
| 46 |  | -O- | -H | 135 | 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on |
| 47 |  | -O- |  | - | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-on |
| 48 |  | -O- | -H | 208-209 | 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-oxazolin-2-on |

| Beispiel |  | -X- | -$R^1$ | Schmp. [°C] | Chemische Bezeichnung |
|---|---|---|---|---|---|
| 49 |  | -O- | -Methyl | 125-127 | 5-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-oxazolin-2-on |
| 50 |  | -O- |  | 205 [a] | 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-oxazolin-2-on |
| 51 |  | -O- | -H | 192-193 | 3-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-oxazolin-2-on |
| 52 |  | -O- | -Methyl | 156-158 | 3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-oxazolin-2-on |
| 53 |  | -O- |  | 180 [a] | 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-oxazolin-2-on |
| 54 |  | -O- | -H | 253-255 | 1-(2-Hydroxyphenyl)-4-phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on |

a) x HCl; b) x 2Hcl; c) x 1,5 HCl; d) x 1,5 Oxalsäure; e) x 2 Oxalsäure;

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an verschiedenen Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

*In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R.Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.

Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).
Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 µM.

Tabelle 2: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

| Beispiel | AMPA Inh. [%] |
|---|---|
| 1 | 56 |
| 2 | 96 |
| 3 | 74 |
| 5 | 76 |
| 7 | 39 |
| 8 | 77 |
| 10 | 98 |
| 17 | 53 |

Der Nachweis der Affinität zur "$Na^+$ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt. Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM.

Tabelle 3:

| Beispiel | Ki [µm] |
|---|---|
| 3 | 3,7 |
| 5 | 0,7 |
| 7 | 1,2 |
| 8 | 4,6 |
| 9 | 1,8 |
| 10 | 0,99 |
| 12 | 0,99 |
| 13 | 1,1 |

| Beispiel | Ki [µm] |
|---|---|
| 17 | 0,39 |
| 19 | 0,55 |
| 20 | 0,36 |
| 21 | 0,71 |
| 22 | 1,3 |
| 23 | 1,4 |
| 24 | 0.46 |
| 25 | 1,3 |

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrope laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische Polyneuropathie, Tinitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit

verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.
Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

| A) | Tabletten | pro Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoff | 100 mg |
| | Milchzucker | 140 mg |
| | Maisstärke | 240 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| | Magnesiumstearat | 5 mg |
| | | 500 mg |

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet , knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

| B) | Tabletten | pro Tablette |
|---|---|---|
| | Wirkstoff | 80 mg |
| | Milchzucker | 55 mg |
| | Maisstärke | 190 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 35 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| | Natrium-carboxymethylstärke | 23 mg |
| | Magnesiumstearat | 2 mg |
| | | 400 mg |

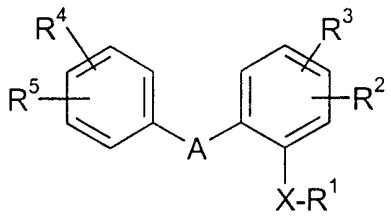
Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

| C) | Ampullenlösung | |
|---|---|---|
| | Wirkstoff | 50 mg |
| | Natriumchlorid | 50 mg |
| | Aqua pro inj. | 5 ml |

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

## Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

A ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $-OR^8$, =O oder $C_1$-$C_6$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_6$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff, Schwefel oder $NR^6$;

$R^1$ ein $C_1$-$C_{10}$-Alkyl-, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl- oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, $C_6$-$C_{10}$-Aryl, $-COOR^8$, $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-COR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OR^8$, $-OCOR^8$, $-OCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^6R^7$, Halogen oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert sein kann;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl,

$R^2$ und $R^3$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, Aryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_6$-$C_{10}$-Aryloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl,

$C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl,

$R^4$ und $R^5$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, Aryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_6$-$C_{10}$-Aryloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -$OR^8$ substituiert sein können,

$R^6$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -$OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt -$CH_3$, -$SO_3H$, oder -$COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_{10}$-Alkyl, $C_2$-$C_{10}$-Alkenyl oder $C_2$-$C_{10}$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -$OR^8$ substituiert sein können,

$R^7$ $C_6$-$C_{10}$-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -$OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt -$CH_3$, -$SO_3H$, oder -$COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_2$-$C_4$-Alkenyl, $C_2$-$C_4$-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

A ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener, 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff, Schwefel oder $NR^6$;

$R^1$ ein $C_1$-$C_6$-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, Phenyl, $-COOR^8$, $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-COR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OR^8$, $-OCOR^8$, $-OCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$,$C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl,

$R^2$ und $R^3$ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl,

$R^4$ und $R^5$ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^6$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$,

$C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt -$CH_3$, -$SO_3H$, oder -$COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl, $C_1$-$C_6$-Alkyl, $C_2$-$C_6$-Alkenyl oder $C_2$-$C_6$-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^7$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -$OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt -$CH_3$, -$SO_3H$, oder -$COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch , $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_2$-$C_4$-Alkenyl, $C_2$-$C_4$-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$ substituiert ist, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

A ein von 1,2,4-Oxadiazol verschiedener 5-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert ist, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ ein $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest, der durch $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SO_2NR^6R^7$ oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^6$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^6$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;

$R^7$ Wasserstoff, $C_3$-$C_6$-Cycloalkyl oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein können,

$R^7$ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, $-OR^8$,

$C_1$-$C_4$-Alkyl, bevorzugt -$CH_3$, -$SO_3H$, oder -$COOR^8$ substituiert sein kann;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder $OCH_3$ substituiert ist, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

A ein Furan, Tetrahydrofuran, Dioxolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Triazolin, Triazolidin, Oxazol, Oxazolin, Oxadiazol aber nicht 1,2,4-Oxadiazol, Isoxazol oder Isoxazolin, die jeweils ein- oder mehrfach durch $C_1$-$C_4$-Alkoxy, OH, =O oder $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein können, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, OH oder -$NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ $C_1$-$C_4$-Alkyl, das durch -$NR^6R^7$ oder durch ein N-Oxid der Formel -$NOR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, -$NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, -$OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^4$ und $R^5$ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $CF_3$, CN, $-OR^8$, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

$R^6$ Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, das ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein kann,

$R^7$ Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl, das ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder $C_1$-$C_4$-Alkoxy substituiert sein kann,
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, wobei die genannten Heterocyclen gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein können;

$R^8$ Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Benzyl oder Phenyl bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

A ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Oxazol, Oxazolin, Isoxazol, 1,3,4-Oxadiazol oder Oxadiazolin, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, $C_1$-$C_4$-Alkyloxy oder durch $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein kann, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Chlor, Brom, OH oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ $C_1$-$C_4$-Alkyl, das durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;
oder

$R^6$ und $R^7$ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin oder Morpholin, die gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl oder Benzyl substituiert sein können, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

A ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Oxazol, Oxazolin, Isoxazol, 1,3,4-Oxadiazol oder Oxadiazolin, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, =O, $C_1$-$C_4$-Alkyloxy oder durch $C_1$-$C_4$-Alkyl substituiert sein kann, wobei der $C_1$-$C_4$-Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Chlor, Brom, OH oder -$NR^6R^7$;

X Sauerstoff;

$R^1$ ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -$NR^6R^7$ substituiert ist;

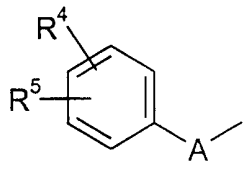
$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

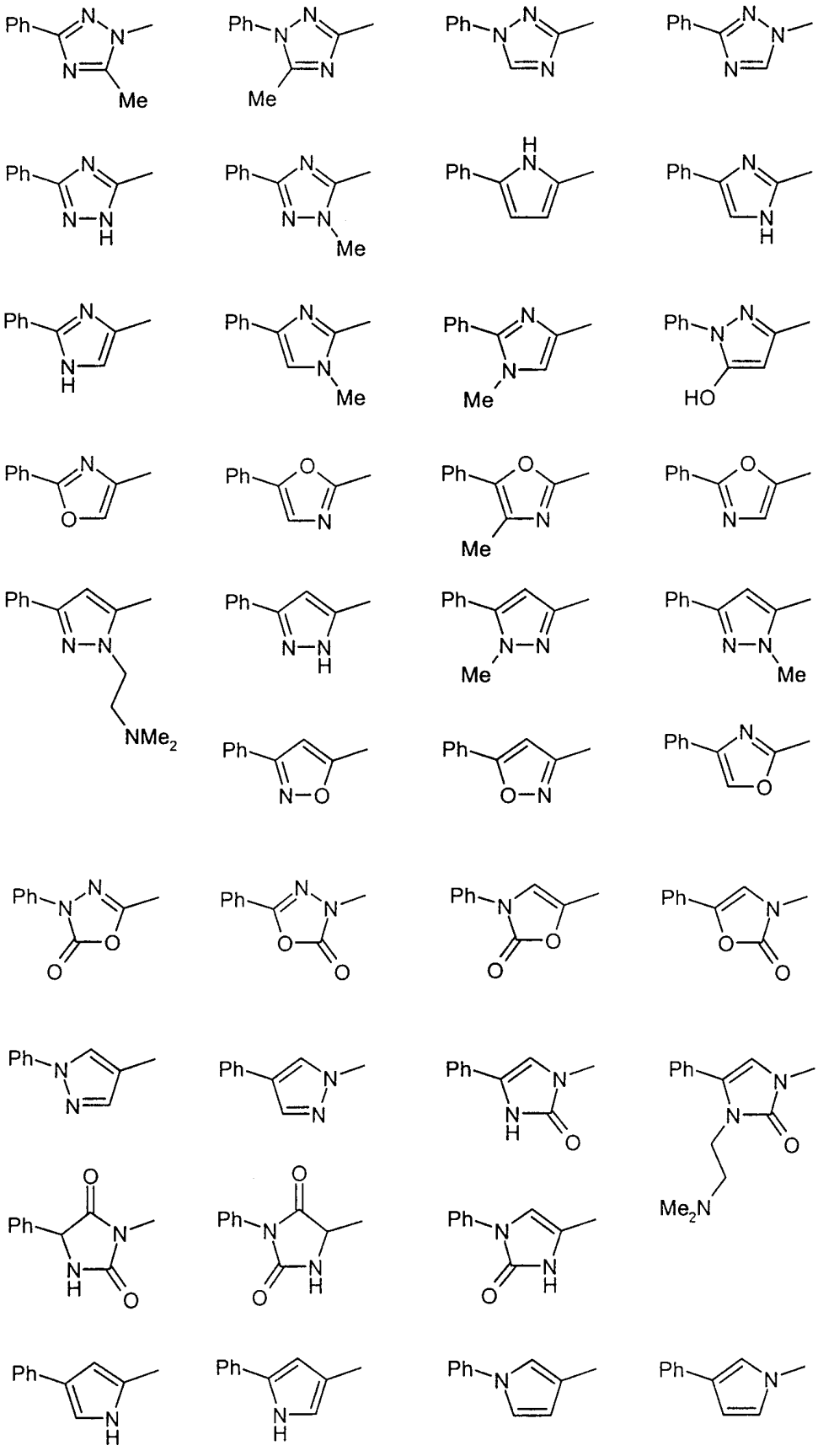
$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Gruppe




für einen der folgenden Reste stehen kann



;

5

X Sauerstoff;

$R^1$ ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

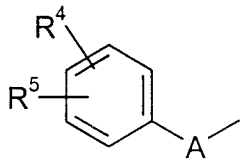
$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

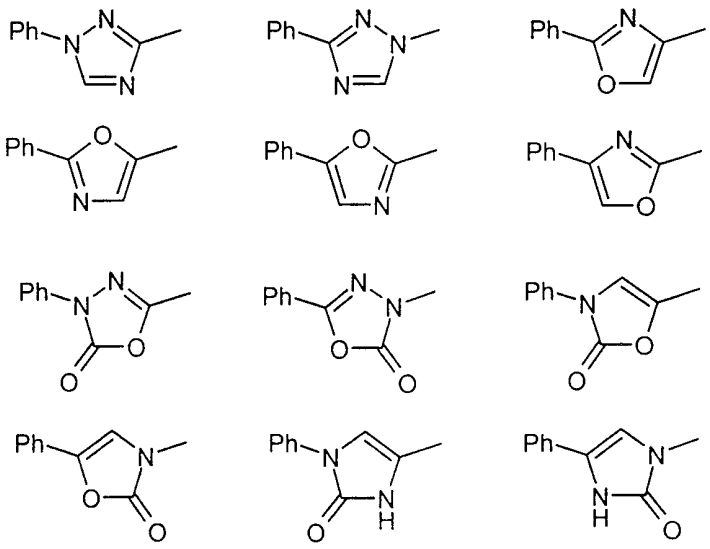
$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

8) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann:



X Sauerstoff;

$R^1$ ein Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch $-NR^6R^7$ substituiert ist;

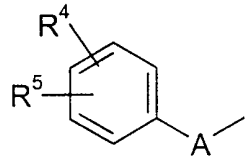
$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

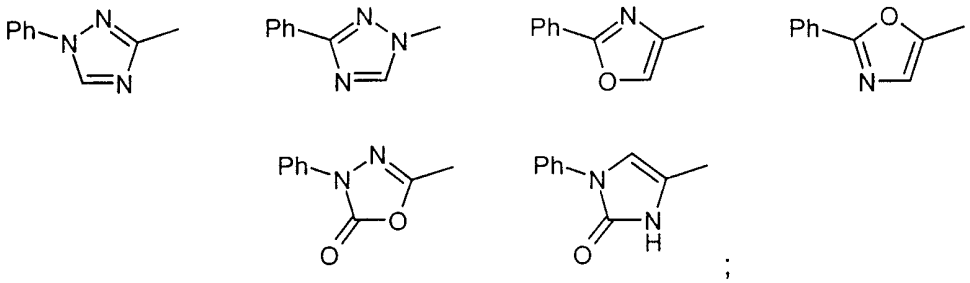
$R^6$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl;

$R^7$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

9) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann:



;

X Sauerstoff;

$R^1$ $-CH_2-CH_2-NR^6R^7$;

$R^2$ und $R^3$ Wasserstoff;

$R^4$ und $R^5$ Wasserstoff;

$R^6$ Methyl;

$R^7$ Methyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 als Arzneimittel.

11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung.

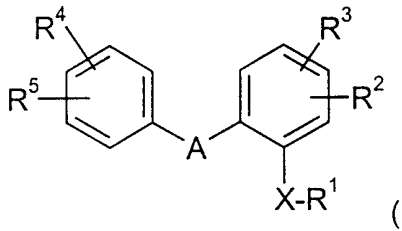
12) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese.

13) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese.

14) Verfahren zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese welches die Verabreichung einer wirksamen Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 umfaßt.

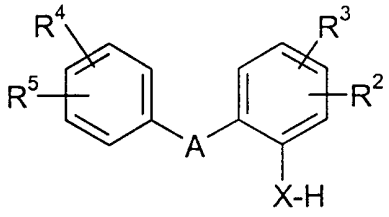
15) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

16) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)




(I)

worin A, X und die Reste $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ und $R^5$ die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)




(II)

worin A, X und die Reste $R^2$, $R^3$, $R^4$ und $R^5$ die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannte Bedeutung aufweisen, unter basischen Bedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

$$L\text{-}R^1,$$

wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl darstellt und $R^1$ die in den Ansprüchen 1 bis 9 angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. ..ational Application No
PCT/EP 99/02496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D249/08 C07D263/32 C07D263/38 C07D233/54 C07D233/70
C07D233/78 C07D271/10 C07D207/32 C07D207/44 C07D231/22

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. |
|---|---|---|
| X | EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>19 November 1992 (1992-11-19)<br>abstract; claims 1,31<br>page 5, line 34 - line 47<br>page 103; example 6<br>page 109<br>page 129; example 72<br>page 140; examples 94,95<br>page 164; example 155<br>page 219; example 287<br>page 223; example 298<br>page 226 - page 231; examples 309-316<br>--- | 1,10-15 |
| X | EP 0 248 594 A (ORTHO PHARMA CORP)<br>9 December 1987 (1987-12-09)<br>page 13 - page 14; examples 22,18<br>page 43 - page 47; table 16 | 1 |
| A | abstract; claims<br>--- | 10-15 |
| | -/-- | |

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 2 September 1999 | 13/09/1999 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Paisdor, B |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02496

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | FR 2 152 345 A (ROUSSEL UCLAF)<br>27 April 1973 (1973-04-27)<br>page 3 - page 4; example 69<br>page 11; figure 7<br>page 17 - page 18; example 9B | 1 |
| A | --- | 10-15 |
| A | WO 98 15274 A (SHADLE JOHN K ;LILLY CO ELI (US); PANETTA JILL A (US); HEINZ LAWRE)<br>16 April 1998 (1998-04-16)<br>page 4 - page 6; claims 2,8-21 | 1,10-15 |
| | --- | |
| A | C P TAYLOR ET AL: "TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES"<br>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,<br>vol. 16, 1 September 1995 (1995-09-01),<br>pages 309-316, XP002090490<br>ISSN: 0165-6147<br>the whole document | 1,10-15 |
| | --- | |
| A | DE 195 28 189 A (BASF AG)<br>6 February 1997 (1997-02-06)<br>abstract; claims; example 3 | 1 |
| | --- | |
| P,X | WO 98 27108 A (HAMASHIMA HITOSHI ;YATABE YOSHIKO & HF (JP); OHNE KAZUHIKO (JP); O)<br>25 June 1998 (1998-06-25) | 1 |
| A | page 179 - page , Preparations no. 301,302,309,310,315,319,320<br><br>abstract; claims<br>page 2, line 1 - line 7 | 10-15 |
| | --- | |
| P,A | WO 98 17652 A (BECHTEL WOLF DIETRICH ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); PALLUK RA) 30 April 1998 (1998-04-30)<br>page 37, line 14 - line 22<br>page 50 - page 59; tables 1,2 | 1,10-15 |
| | ----- | |

2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/02496

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 10-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claim nos. 10-14 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition

2. ☒ Claims Nos.: Not applicable
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continued from field I.2

Claim no.: not applicable

In respect of the Markush claims being drafted in extremely broad terms, the international search was carried out taking into consideration the PCT Guidelines for the Search (PCT/GL/2), C-111, paragraph 2.1, 2.3, seen in conjunction with 3.7, and PCT Rule 33.3; i.e., particular emphasis was placed on the inventive concept as illustrated by the subject matter of Claim no.1, taking into account in particular the substituents of both phenyl rings of the general formula (I), shown in the examples, and by the meanings of group A cited in Claim no. 4. The international search is to be considered as complete in so far as this was possible and justifiable, to the effect that the subject matter of the Claims is completely unrestricted.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as the authority responsible for the international preliminary examination, the EPO will not therefore as a general rule carry out a preliminary examination for objects for which no search is available. This also applies if the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or if the applicant presents new patent claims in the course of the procedure according to PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. ional Application No
PCT/EP 99/02496

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| EP 0513387 A | 19-11-1992 | AU 656930 B | 23-02-1995 |
| | | AU 8936791 A | 25-06-1992 |
| | | CA 2074933 A | 31-05-1992 |
| | | EP 0934937 A | 11-08-1999 |
| | | WO 9209586 A | 11-06-1992 |
| | | JP 10101562 A | 21-04-1998 |
| | | JP 2829451 B | 25-11-1998 |
| | | JP 5051318 A | 02-03-1993 |
| | | US 5643932 A | 01-07-1997 |
| | | US 5677319 A | 14-10-1997 |
| EP 0248594 A | 09-12-1987 | US 4826868 A | 02-05-1989 |
| | | AT 97660 T | 15-12-1993 |
| | | AU 596844 B | 17-05-1990 |
| | | AU 7360887 A | 10-12-1987 |
| | | CA 1337122 A | 26-09-1995 |
| | | CN 1028227 B | 19-04-1995 |
| | | DE 3788244 D | 05-01-1994 |
| | | DE 3788244 T | 14-04-1994 |
| | | DK 170202 B | 12-06-1995 |
| | | ES 2059377 T | 16-11-1994 |
| | | FI 872379 A,B, | 30-11-1987 |
| | | HK 14094 A | 04-03-1994 |
| | | HU 68247 A | 28-06-1995 |
| | | IE 63856 B | 14-06-1995 |
| | | JP 2512751 B | 03-07-1996 |
| | | JP 63022080 A | 29-01-1988 |
| | | KR 9607163 B | 29-05-1996 |
| | | PH 25126 A | 19-02-1991 |
| | | PT 84964 A,B | 01-06-1987 |
| | | SG 3294 G | 15-04-1994 |
| | | US 5164381 A | 17-11-1989 |
| FR 2152345 A | 27-04-1973 | NONE | |
| WO 9815274 A | 16-04-1998 | AU 4745997 A | 05-05-1998 |
| | | NO 992226 A | 27-05-1999 |
| DE 19528189 A | 06-02-1997 | AU 6735696 A | 26-02-1997 |
| | | WO 9705124 A | 13-02-1997 |
| | | EP 0842163 A | 20-05-1998 |
| | | US 5886187 A | 23-03-1999 |
| WO 9827108 A | 25-06-1998 | AU 2792897 A | 05-01-1998 |
| | | AU 4968097 A | 15-07-1998 |
| | | EP 0914322 A | 12-05-1999 |
| | | WO 9745425 A | 04-12-1997 |
| WO 9817652 A | 30-04-1998 | DE 19643037 A | 23-04-1998 |
| | | AU 4867697 A | 15-05-1998 |
| | | EP 0934288 A | 11-08-1999 |
| | | HR 970553 A | 31-08-1998 |
| | | NO 991815 A | 16-04-1999 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02496

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**
IPK 6 C07D249/08 C07D263/32 C07D263/38 C07D233/54 C07D233/70
C07D233/78 C07D271/10 C07D207/32 C07D207/44 C07D231/22

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter 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. |
|---|---|---|
| X | EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>19. November 1992 (1992-11-19)<br>Zusammenfassung; Ansprüche 1,31<br>Seite 5, Zeile 34 - Zeile 47<br>Seite 103; Beispiel 6<br>Seite 109<br>Seite 129; Beispiel 72<br>Seite 140; Beispiele 94,95<br>Seite 164; Beispiel 155<br>Seite 219; Beispiel 287<br>Seite 223; Beispiel 298<br>Seite 226 - Seite 231; Beispiele 309-316<br>--- | 1,10-15 |
| X | EP 0 248 594 A (ORTHO PHARMA CORP)<br>9. Dezember 1987 (1987-12-09)<br>Seite 13 - Seite 14; Beispiele 22,18<br>Seite 43 - Seite 47; Tabelle 16 | 1 |
| A | Zusammenfassung; Ansprüche<br>---<br>-/-- | 10-15 |

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 2. September 1999 | 13/09/1999 |

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

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02496

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| X | FR 2 152 345 A (ROUSSEL UCLAF)<br>27. April 1973 (1973-04-27)<br>Seite 3 - Seite 4; Beispiel 69<br>Seite 11; Abbildung 7<br>Seite 17 - Seite 18; Beispiel 9B | 1 |
| A | | 10-15 |
| A | WO 98 15274 A (SHADLE JOHN K ;LILLY CO ELI (US); PANETTA JILL A (US); HEINZ LAWRE)<br>16. April 1998 (1998-04-16)<br>Seite 4 - Seite 6; Ansprüche 2,8-21 | 1,10-15 |
| A | C P TAYLOR ET AL: "TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES"<br>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,<br>Bd. 16, 1. September 1995 (1995-09-01),<br>Seiten 309-316, XP002090490<br>ISSN: 0165-6147<br>das ganze Dokument | 1,10-15 |
| A | DE 195 28 189 A (BASF AG)<br>6. Februar 1997 (1997-02-06)<br>Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiel 3 | 1 |
| P,X | WO 98 27108 A (HAMASHIMA HITOSHI ;YATABE YOSHIKO & HF (JP); OHNE KAZUHIKO (JP); O)<br>25. Juni 1998 (1998-06-25) | 1 |
| A | Seite 179 - Seite , Zubereitungen Nr. 301,302,309,310,315,319,320<br>Zusammenfassung; Ansprüche<br>Seite 2, Zeile 1 - Zeile 7 | 10-15 |
| P,A | WO 98 17652 A (BECHTEL WOLF DIETRICH ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); PALLUK RA) 30. April 1998 (1998-04-30)<br>Seite 37, Zeile 14 - Zeile 22<br>Seite 50 - Seite 59; Tabellen 1,2 | 1,10-15 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02496

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. 10-14
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 10-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [X] Ansprüche Nr. nicht anwenbar
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



**WEITERE ANGABEN** **PCT/ISA/ 210**

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: nicht anwendbar

Im Hinblick auf die extrem breit abgefaßten Markush Ansprüche wurde die internationale Recherche unter Berücksichtigung der PCT Richtlinien für die Recherche (PCT/GL/2), C-111, Paragraph 2.1, 2.3 in Zusammenhang mit 3.7 gesehen und Regel 33.3 PCT durchgeführt, d.h. es wurde besonderes Gewicht auf das erfinderische Konzept gelegt, welches durch den Gegenstand von Anspruch 1 unter besonderer Berücksichtigung der in den Beispielen gezeigten Substituenten beider Phenylringe der allgemeinen Formel (I), sowie durch die in Anspruch 4 genannten Bedeutungen der Gruppe A illustriert wird.
Die internationale Recherche ist, soweit das möglich und vertretbar war, als vollständig dahingehend anzusehen, daß der Gegenstand der Ansprüche uneingeschränkt umfaßt ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche 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 Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02496

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|
| EP 0513387 A | 19-11-1992 | AU 656930 B | 23-02-1995 |
| | | AU 8936791 A | 25-06-1992 |
| | | CA 2074933 A | 31-05-1992 |
| | | EP 0934937 A | 11-08-1999 |
| | | WO 9209586 A | 11-06-1992 |
| | | JP 10101562 A | 21-04-1998 |
| | | JP 2829451 B | 25-11-1998 |
| | | JP 5051318 A | 02-03-1993 |
| | | US 5643932 A | 01-07-1997 |
| | | US 5677319 A | 14-10-1997 |
| EP 0248594 A | 09-12-1987 | US 4826868 A | 02-05-1989 |
| | | AT 97660 T | 15-12-1993 |
| | | AU 596844 B | 17-05-1990 |
| | | AU 7360887 A | 10-12-1987 |
| | | CA 1337122 A | 26-09-1995 |
| | | CN 1028227 B | 19-04-1995 |
| | | DE 3788244 D | 05-01-1994 |
| | | DE 3788244 T | 14-04-1994 |
| | | DK 170202 B | 12-06-1995 |
| | | ES 2059377 T | 16-11-1994 |
| | | FI 872379 A,B, | 30-11-1987 |
| | | HK 14094 A | 04-03-1994 |
| | | HU 68247 A | 28-06-1995 |
| | | IE 63856 B | 14-06-1995 |
| | | JP 2512751 B | 03-07-1996 |
| | | JP 63022080 A | 29-01-1988 |
| | | KR 9607163 B | 29-05-1996 |
| | | PH 25126 A | 19-02-1991 |
| | | PT 84964 A,B | 01-06-1987 |
| | | SG 3294 G | 15-04-1994 |
| | | US 5164381 A | 17-11-1989 |
| FR 2152345 A | 27-04-1973 | KEINE | |
| WO 9815274 A | 16-04-1998 | AU 4745997 A | 05-05-1998 |
| | | NO 992226 A | 27-05-1999 |
| DE 19528189 A | 06-02-1997 | AU 6735696 A | 26-02-1997 |
| | | WO 9705124 A | 13-02-1997 |
| | | EP 0842163 A | 20-05-1998 |
| | | US 5886187 A | 23-03-1999 |
| WO 9827108 A | 25-06-1998 | AU 2792897 A | 05-01-1998 |
| | | AU 4968097 A | 15-07-1998 |
| | | EP 0914322 A | 12-05-1999 |
| | | WO 9745425 A | 04-12-1997 |
| WO 9817652 A | 30-04-1998 | DE 19643037 A | 23-04-1998 |
| | | AU 4867697 A | 15-05-1998 |
| | | EP 0934288 A | 11-08-1999 |
| | | HR 970553 A | 31-08-1998 |
| | | NO 991815 A | 16-04-1999 |