

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/14355 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 295/14**,  
A61K 31/496, A61P 3/06

(74) **Anwalt: LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07976

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. August 2000 (16.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 39 516.0 20. August 1999 (20.08.1999) DE  
199 39 745.7 21. August 1999 (21.08.1999) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **LEHMANN-LINTZ,**  
**Thorsten** [DE/DE]; Lindenweg 27, 88416 Ochsen-  
hausen-Laubach (DE). **HECKEL, Armin** [DE/DE];  
Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE).  
**THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbein-Strasse  
221, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE];  
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).

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

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

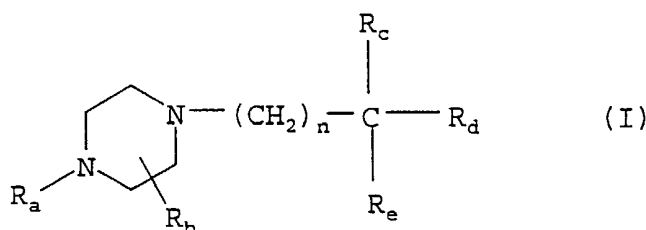
**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

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

(54) **Title:** SUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR UTILIZATION AS  
MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZ-  
NEIMITTEL



(57) **Abstract:** The invention relates to substituted  
piperazine derivatives of general formula (I),  
wherein R<sub>a</sub> to R<sub>e</sub> and n have the meaning defined  
in claim 1. The invention also relates to the  
isomers and salts of said substituted piperazine  
derivatives, especially to their physiologically  
acceptable salts which represent valuable inhibitors  
of microsomal triglyceride transfer protein (MTP),  
the medicaments containing said compounds, their  
utilization and the production thereof.

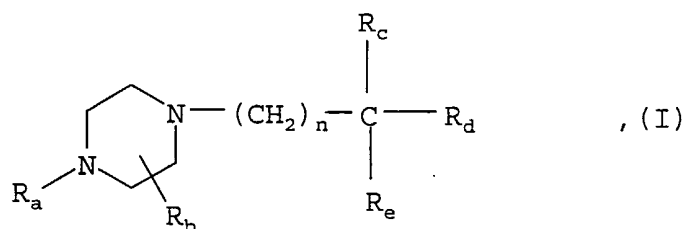
(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub>  
bis R<sub>e</sub> und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze,  
welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arz-  
neimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

WO 01/14355 A1

- 1 -

# Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-

- 2 -

amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in denen jeweils die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Al-

kyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

R<sub>a</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R<sub>e</sub> eine Carboxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>e</sub> wie eingangs erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine Phenylgruppe, die durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

- 5 -

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridylgruppe oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenylgruppe und

$R_d$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_e$  wie eingangs erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3 oder 4,

$R_a$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

- 6 -

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R_d$  eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

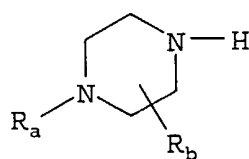
(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

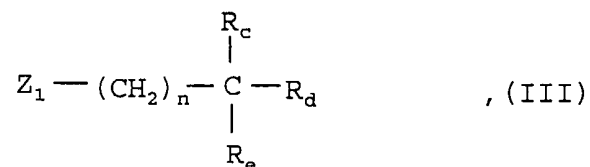


, (II)

- 7 -

in der

$R_a$  und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



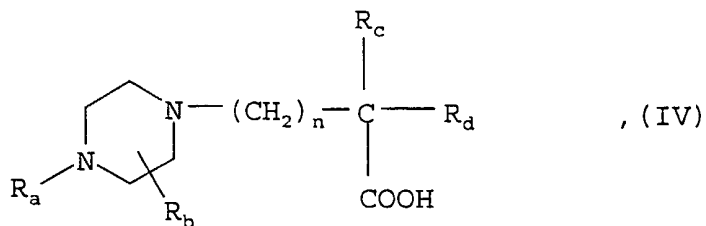
in der

$n$  und  $R_c$  bis  $R_e$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natrimhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  mit Ausnahme der Carboxygruppe die für  $R_e$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Veresterung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 8 -

n und R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R<sub>e</sub>' eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, oder zur Herstellung eines tert.-Butylesters auch 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure.

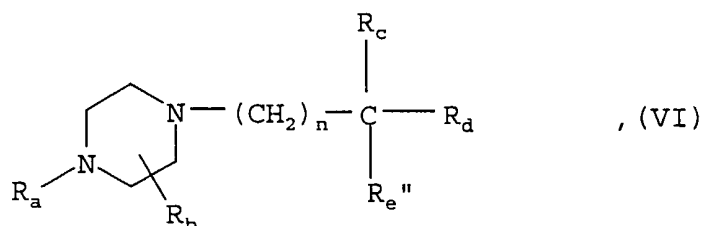
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols der allgemeinen Formel V als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel IV wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die tert.-Butylesterbildung mit 2,2-Dimethyl-ethen wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Dioxan, Methylenchlorid oder tert.-Butanol in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure oder Borfluorid-diethyletherat bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>e</sub> eine Carboxygruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sub>e</sub>'' eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>e</sub> eine Carboxygruppe darstellt.

- 10 -

Als eine in eine Carboxygruppe überföhrbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeföhrt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeföhrt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeföhrt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeföhrt.

Bedeutet R<sub>6</sub>" in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol,

Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Bedeutet  $R_e$  in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,

Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren,

die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwe-

felsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel III durch Veresterung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure und anschließende Umsetzung mit einem  $\alpha,\omega$ -Dihalogelalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen kommerziell erhältlichen MTP-Aktivitäts-Kit identifiziert (WAK-Chemie Medical GmbH, Sulzbacherstrasse 15-21, D-65812 Bad Soden, Germany). Dieser Testkit enthält Donor- und Akzeptorpartikel. Die Donorpartikel enthalten Fluoreszenz-markierte Triglyzeride in einer

Konzentration, die so hoch ist, daß eine Eigenlöschung der Fluoreszenz erfolgt. Bei Inkubation der Donor- und Akzeptorpartikel mit einer MTP-Quelle wurden Fluoreszenz-markierte Triglyzeride von den Donor- zu den Akzeptorpartikeln übertragen. Dies führte zu einem Anstieg der Fluoreszenz in der Probe. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte) konnten als MTP-Quelle benutzt werden. Inhibitoren von MTP wurden als diejenigen Substanzen identifiziert, welche den Transfer von Fluoreszenz-markierten Triglyzeriden im Vergleich zu einem Kontrollansatz ohne Inhibitor erniedrigten.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Reabsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und

ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhält man nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert ist,  $Z_2$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt und  $R_a$  beispielsweise eine durch ein Brom- oder Jodatomb substituierte Phenyl- oder monocyklische Heteroarylgruppe

bedeutet, mit einer beispielsweise trifluormethyl-substituierten monocyclischen Aryl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch einen Borsäurerest substituiert ist, in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladiumacetat, einer Base wie Kalium tert.-butylat und eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumjodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser, DMF, Toluol oder deren Mischungen bei Temperaturen zwischen 20 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylestera. 2-Phenylpropionsäuremethylester

50 g (0,3 Mol) 2-Phenylpropionsäure werden in 375 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 51 g (94,8% der Theorie).

b. 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 32,8 ml (0,234 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  15 g n-Butyllithium (0,234 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Bei  $-76^{\circ}\text{C}$  werden 38,4 g (0,234 Mol) 2-Phenylpropionsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 26,3 ml (0,257 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 42,7 g (64 % der Theorie),

Siedepunkt:  $113-118^{\circ}\text{C}$  bei 0,2 mmbar

c. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

Eine Lösung von 1 g (0,006 Mol) 1-Phenylpiperazin, 1,71 g (0,006 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und 0,836 ml (0,006 Mol) Triethylamin in 40 ml Methanol

- 20 -

wird 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 40:1).

Ausbeute: 0,66 g (29,2 % der Theorie),  
 $C_{23}H_{30}N_2O_2$  (M = 366,50)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

### Beispiel 2

#### 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbonensäuremethylester

Eine Suspension von 0,185 g (0,001 Mol) 1-Pyridin-2-yl-piperazin, 0,324 g (0,001 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonensäuremethylester, 0,1 ml Wasser und 0,2 g (0,001 Mol) Kaliumcarbonat in 20 ml Acetonitril wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 0,21 g (52,3 % der Theorie),  
 $C_{22}H_{29}N_3O_2$  (M = 367,49)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 367

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 367

### Beispiel 3

#### 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyrazin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbonensäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Pyrazin-2-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonensäuremethylester.

Ausbeute: 0,1 g (23,9 % der Theorie),

- 21 -

$C_{21}H_{28}N_4O_2$  (M = 368,48)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 368

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 368

#### Beispiel 4

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 5

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,24 g (34,1 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 6

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

- 22 -

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 7

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,5-dichlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (26,2 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 435,39)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 434/436/438

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 434/436/438

#### Beispiel 8

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,3 g (38,4 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 445,40)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

#### Beispiel 9

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (32 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 445,40)

- 23 -

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

#### Beispiel 10

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,21 g (49,6 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 11

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (30 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 12

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,22 g (51,6 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 13

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (36,1 % der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 394,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

#### Beispiel 14

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Ethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,11 g (33,2 % der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 394,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

#### Beispiel 15

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,45 g (69,7 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 16

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,65 g (79,3 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 17

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,67 g (80,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 62-65°C

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 18

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,54 g (64,5 % der Theorie),

$C_{25}H_{34}N_2O_3$  (M = 410,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 410

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 410

#### Beispiel 19

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,29 g (64,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 82-83°C

$C_{30}H_{36}N_2O_3$  (M = 472,63)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 472

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 472

#### Beispiel 20

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (25 % der Theorie)

#### Beispiel 21

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Nitro-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 5,3 g (73,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123-124°C

$C_{23}H_{29}N_3O_4$  (M = 411,50)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 411

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 411

#### Beispiel 22

##### 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 5 g (0,012 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester, 1 g Palladium (10%ig auf Kohle) in 200 ml Essigsäureethylester und 100 ml Methanol wird vier Stunden bei Raumtemperatur in einer Parr-Apperatur unter 50 psi Wasserstoffdruck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat mit Aktivkohle versetzt. Nach Abtrennen der Aktivkohle wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 4,25 g (91,7 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 381,52)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 381

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 381

#### Beispiel 23

##### 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-acetylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,8 g (0,002 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 40 ml Essigsäure werden 0,28 ml (0,003 Mol) Essigsäureanhydrid zugesetzt, bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt und anschließend 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0,5 g (56,3% der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M = 423,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 423

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 423

Beispiel 242-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methansulfonylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 20 ml Tetrahydrofuran und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin werden unter Eiskühlung 0,25 g (0,001 Mol) Methansulfonsäureanhydrid zugesetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 0,08 g (13,3% der Theorie),

$C_{24}H_{33}N_3O_4S$  (M = 459,61)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 459

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 459

Beispiel 252-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-ethoxycarbonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Ethoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,07 g (14,1 % der Theorie),

$C_{26}H_{34}N_2O_4$  (M = 438,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 439

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 439

Beispiel 262-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,08 g (20,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 121-122°C

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = 424,54)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 425

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 425

Beispiel 275-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylestera. 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 8,81 g (0,05 Mol) 1-Benzylpiperazin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei 0°C 1,6 ml (0,05 Mol) n-Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 9,21 g (0,05 Mol) 4-Methoxybiphenyl zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluß abgedampft, der Rückstand nacheinander mit 150 ml 2N Salzsäure und Diethylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Diethylether gewaschen, in 20%iger Natriumcarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146-148°C

- 30 -

b. 1-Biphenyl-4-yl-piperazin

Eine Suspension von 12,45 g (0,037 Mol) 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin und 4 g Palladiumhydroxid in 360 ml Methanol wird in einer Parr-Apperatur 6 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 8,64 g (95,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-138°C

c. 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,14 g (37,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 103°C

$C_{29}H_{34}N_2O_2$  (M = 442,60)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 442

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 442

Beispiel 285-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylestera. 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid

Eine Suspension von 1 g (4,29 mmol) 3-Brombiphenyl, 2,2 g (25,54 mMol) Piperazin und 2,499 g (26 mMol) Natrium-tert.butylat in 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf 80°C erhitzt. Im Anschluß werden 0,01 g (0,011 mMol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 0,02 g (0,032 mMol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl zugefügt, 7 Stunden auf 86 erhitzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nacheinander werden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit einer etherischen Salzsäurelösung und Diisopropylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

- 31 -

Ausbeute: 1,05 g (78,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

$C_{16}H_{18}N_2$  (M = 238,34)

Ber.: Molpeak  $(M+H)^+ = 239$

Gef.: Molpeak  $(M+H)^+ = 239$

b. 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazindihydrochlorid und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (63,2 % der Theorie),

$C_{29}H_{34}N_2O_2$  (M = 442,60)

Ber.: Molpeak  $(M+H)^+ = 443$

Gef.: Molpeak  $(M+H)^+ = 443$

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(2) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(3) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- (7) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (8) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (9) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (11) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (12) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (13) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (15) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (16) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (17) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(19) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(20) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(21) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(23) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(24) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(25) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(27) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(28) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(29) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(31) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(32) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(33) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(35) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(36) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(37) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(39) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(40) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(41) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 35 -

(43) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(44) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(45) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(47) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(48) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(49) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(51) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(52) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(53) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 36 -

(55) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(56) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(57) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(59) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(60) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(61) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(63) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(64) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(65) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(67) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(68) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(69) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(71) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(72) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(73) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(75) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(76) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(77) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(79) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(80) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(81) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(83) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(84) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(85) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(87) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(88) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(89) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(91) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(92) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(93) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(95) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(96) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(97) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(99) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(100) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(103) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(104) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(107) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(108) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(111) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(112) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(115) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(116) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(119) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(120) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(123) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(124) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(127) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(128) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(129) 5-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(130) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(131) 5-{4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(132) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(133) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(134) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(135) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(136) 5-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(137) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(138) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(139) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(140) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(141) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(142) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(143) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(144) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(145) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(146) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

(147) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

#### Beispiel 29

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-  
säuremethylester

---

#### a. 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester

15 g (0,091 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäure werden in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydro-

- 44 -

gencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 14,4 g (88,8 % der Theorie),

$C_{11}H_{14}O_2$  (M = 178,23)

Ber.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 201

Gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 201

b. 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonensäuremethylester

Zu einer Lösung von 11,35 ml (0,081 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30°C 15 g n-Butyllithium (0,081 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10°C gerührt. Bei -76°C werden 14,4 g (0,081 Mol) 2-Phenylbutancarbonensäuremethylester zuge- tropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschlie- ßend werden 8,62 ml (0,085 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die orga- nischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsul- fat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 10,1 g (41,7 % der Theorie),

Siedepunkt: 127°C bei 0,22 mmbar

c. 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon- säuremethylester

0,2 g (1,23 mMol) 1-Phenylpiperazin, 0,33 g (1,1 mMol) 5-Brom- 2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonensäureethylester und 0,166 g (1,2 mMol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril gelöst. Es wird 8 Stunden bei 60°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die orga- nische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lö- sungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Säulen- chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 20:1) verbleibt ein gelbes Öl.

- 45 -

Ausbeute: 0,336 g (71,6 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$  (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

#### Beispiel 30

2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentan-  
carbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,76 g (45,8 % der Theorie),

$C_{24}H_{31}ClN_2O_2$  (M = 414,98)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 414/416

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 414/416

#### Beispiel 31

5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentan-  
säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,4 g (54,7 % der Theorie),

$C_{30}H_{36}N_2O_2$  (M = 456,63)

Schmelzpunkt: 84-87°C

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

#### Beispiel 32

5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

a. 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 5,1 g (0,021 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-piperazin in 80 ml Tetrahydrofuran werden 6 ml (0,043 Mol) Tri-

ethylamin und 5 g (0,023 Mol) Pivalincarbonsäureanhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Es verbleibt ein gelbes Öl.

b. 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Eine Suspension von 1,5 g (4,39 mMol) 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester, 0,93 g (4,89 mMol) 3-Trifluorboronsäure, 0,05 g (0,22 mMol) Palladiumacetat, 1,64 g (4,4 mMol) Tetrabutylammoniumjodid und 1,2 g (10,71 mMol) Kalium-tert.butylat in 15 ml Wasser wird unter Stickstoff 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 0,75 g (42 % der Theorie),

$C_{22}H_{25}F_3N_2O_2$  (M= 406,45)

Schmelzpunkt: 104°C

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 407

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 407

c. 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin

Eine Lösung von 0,7 g (1,72 mMol) 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester und 3 ml Trifluoressigsäure in 70 ml Dichlormethan wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,31 g (58,5 % der Theorie),

$C_{17}H_{17}F_3N_2$  (M = 306,34)

Schmelzpunkt: 87°C

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 307

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 307

d. 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Hergestelllt analog Beispiel 2a aus 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin, 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,13 g (24,7 % der Theorie),

$C_{31}H_{35}F_3N_2O_2$  (M= 524,63)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 525

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 525

Beispiel 33

5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestelllt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazindihydrochlorid und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,6 g (81,8 % der Theorie),

$C_{30}H_{36}N_2O_2$  (M = 456,63)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureethylester

(2) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäurepropylester

(3) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(7) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(8) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(9) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(11) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(12) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(13) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(15) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(16) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(17) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(19) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(20) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(21) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(23) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(24) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(25) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(27) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (28) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (29) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (31) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (32) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (33) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (35) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (36) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (37) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (39) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (40) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (41) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (43) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (44) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (45) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (47) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (48) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (49) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (51) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(52) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(53) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(55) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(56) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(57) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(59) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(60) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(61) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(63) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (64) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (65) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (67) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (68) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (69) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (71) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (72) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (73) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (75) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (76) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (77) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (79) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (80) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (81) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (83) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (84) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (85) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (87) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (88) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (89) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (91) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (92) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (93) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (95) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (96) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (97) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (99) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(100) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(103) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(104) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(107) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(108) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(111) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- (112) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (115) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (116) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (119) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (120) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (123) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- (124) 5-[4-(1'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (127) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (128) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (129) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (130) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (131) 5-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (132) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (133) 5-{4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (134) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (135) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(136) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-  
2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(137) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-  
2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(138) 5-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-  
2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(139) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(140) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(141) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(142) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(143) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(144) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(145) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(146) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-  
2-phenyl-pentansäuremethylester

(147) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluor-  
phenyl)-pentansäuremethylester

(148) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluorophenyl)-pentansäuremethylester

Beispiel 34

2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

---

a. 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on

Zu einer Lösung von 5 g (0,024 Mol) Diphenylelessigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff bei -10°C 33 ml (0,053 Mol) einer 1,6-molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan langsam zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Im Anschluß werden 3 ml (0,03 Mol) 1,3-Dibrompropan bei 0°C zugesetzt, 30 Minuten bei 0°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung werden 10 ml Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung eingeengt. Der Rückstand wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 4,11 g (67,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-113°C

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M = 252,31)

Ber.: Molpeak (M<sup>+</sup>) = 252

Gef.: Molpeak (M<sup>+</sup>) = 252

b. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 2,8 g (0,011 Mol) 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on in 30 ml (0,267 Mol) Bromwasserstofflösung wird 3 Stunden auf 160°C erhitzt und die Bromwasserstoffsäurelösung bei dieser Temperatur im Wasserstrahlvakuum abdestilliert.

Ausbeute: 3,5 g (95,5 % der Theorie)

c. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 3 g (0,009 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure in 30 ml Thionylchlorid wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt, woraufhin eine Lösung entsteht. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 90 ml Methanol versetzt

und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wird bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 2,14 g (68,5 % der Theorie)

d. 2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Eine Lösung von 0,3 g (0,002 Mol) 1-Phenylpiperazin, 0,32 g (0,001 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril werden 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend eingengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,33 g (77 % der Theorie),

$C_{28}H_{32}N_2O_2$  (M = 428,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Beispiel 35

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 0,5 g (1,78 mmol) 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Essigsäureethylester extrahiert und eingengt. Es verbleiben farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,19 g (51,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-222°C

$C_{23}H_{30}N_2O_2$  (M = 366,50)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Beispiel 365-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäure-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,6 g (1,35 mMol) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es verbleiben beigefarbige Kristalle.

Ausbeute: 0,4 g (58,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

$C_{28}H_{32}N_2O_2$  (M = 428,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Beispiel 372-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbonsäuremethylestera. 6-Brom-2-ethyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 14 ml (0,1 Mol) Diisopropylamin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30°C 40 ml (0,1 Mol) n-Butyllithium als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10°C gerührt. Bei -76°C werden 16,4 g (0,1 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 12,12 ml (0,101 Mol) 1,3-Dibrombutan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 15,8 g (52,8 % der Theorie),

Siedepunkt: 100-117°C bei 0,17 mmbar

$C_{14}H_{19}BrO_2$  (M = 299,21)

Ber.: Molpeak  $(M+Na)^+ = 321/23$

Gef.: Molpeak  $(M+Na)^+ = 321/23$

b. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbon-säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Phenyl-piperazin und 6-Brom-2-methyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,17 g (36,2 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$  (M = 380,53)

Ber.: Molpeak  $(M+H)^+ = 381$

Gef.: Molpeak  $(M+H)^+ = 381$

Beispiel 38

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

|                                                        |         |
|--------------------------------------------------------|---------|
| Wirkstoff                                              | 5,0 mg  |
| Lactose-monohydrat                                     | 70,8 mg |
| Mikrokristalline Cellulose                             | 40,0 mg |
| Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt | 3,0 mg  |
| Magnesiumstearat                                       | 1,2 mg  |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

### Beispiel 39

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

##### Zusammensetzung:

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| Wirkstoff                  | 50,0 mg  |
| Lactose-monohydrat         | 130,0 mg |
| Maisstärke                 | 65,0 mg  |
| Siliciumdioxid hochdispers | 2,5 mg   |
| Magnesiumstearat           | 2,5 mg   |

##### Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 40Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

## Zusammensetzung:

|                                                   |          |
|---------------------------------------------------|----------|
| Wirkstoff                                         | 200,0 mg |
| Lactose-mMonohydrat                               | 167,0 mg |
| Microkristalline Cellulose                        | 80,0 mg  |
| Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910           | 10,0 mg  |
| Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt | 20,0 mg  |
| Magnesiumstearat                                  | 3,0 mg   |

## Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

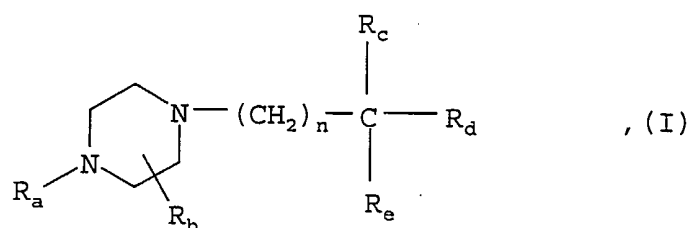
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

## 1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino- und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,



R<sub>d</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R<sub>e</sub> eine Carboxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R_a$  wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3, 4 oder 5,

$R_a$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

$R_1$  und  $R_2$  zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenylgruppe und

$R_4$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R_5$  wie im Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3 oder 4,

$R_a$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

R<sub>d</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

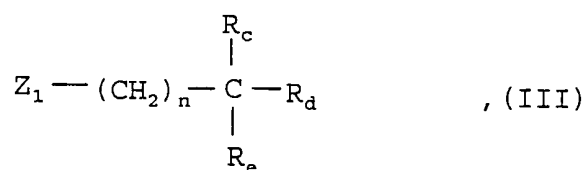
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_b$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

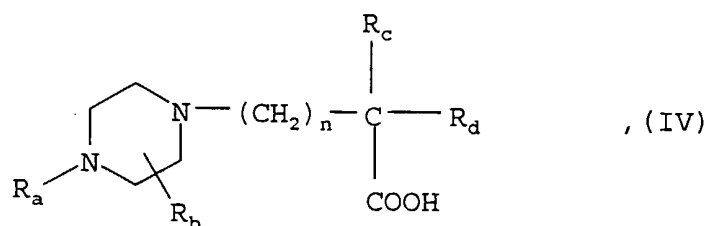


in der

$n$  und  $R_c$  bis  $R_e$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

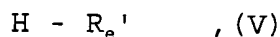
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  mit Ausnahme der Carboxygruppe die für  $R_e$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 73 -

in der

n und  $R_a$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

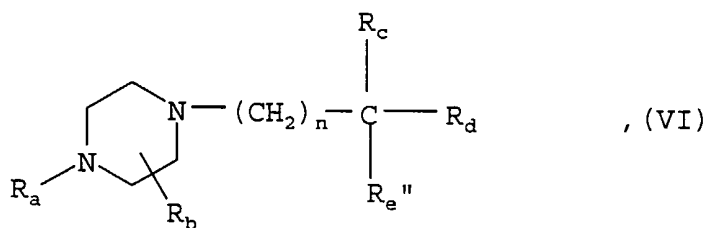


in der

$R_e'$  eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di- ( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, umgesetzt oder

ein tert.-Butylester durch Umsetzung mit 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure hergestellt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und  $R_a$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

$R_e''$  eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und

- 74 -

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/EP 00/07976

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D295/14 A61K31/496 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | US 4 397 855 A (SIRCAR ILA)<br>9 August 1983 (1983-08-09)<br>column 4 -column 5    | 1-3,5-8               |
| X          | column 2 -column 3<br>---                                                          | 9                     |
| X          | BE 642 084 A (UCB)<br>page 2<br>---                                                | 1-3,5,9               |
|            | ---<br>-/--                                                                        |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2000

Date of mailing of the international search report

08/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/EP 00/07976

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | SUGIHARA, HIROSADA ET AL:<br>"1,5-Benzoxathiepin derivatives. II.<br>Synthesis and serotonin<br>S2-receptor-blocking activity of<br>aminoalkyl-substituted<br>3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols<br>and related compounds"<br>CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52<br><br>' XP000971455<br>page 1936; examples 52,53<br>----- | 1                     |
| A          | EP 0 718 287 A (THOMAE GMBH DR K)<br>26 June 1996 (1996-06-26)<br>claims<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,6,7,9               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 00/07976

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4397855                                | A | 09-08-1983          | NONE                       |                     |
| BE 642084                                 | A |                     | NONE                       |                     |
| EP 0718287                                | A | 26-06-1996          | DE 4446300 A               | 27-06-1996          |
|                                           |   |                     | AU 4055895 A               | 04-07-1996          |
|                                           |   |                     | BR 9505981 A               | 23-12-1997          |
|                                           |   |                     | CA 2165922 A               | 24-06-1996          |
|                                           |   |                     | CN 1131665 A               | 25-09-1996          |
|                                           |   |                     | DE 19533224 A              | 13-03-1997          |
|                                           |   |                     | JP 8231509 A               | 10-09-1996          |
|                                           |   |                     | PL 311999 A                | 24-06-1996          |
|                                           |   |                     | TR 960599 A                | 21-07-1996          |
|                                           |   |                     | US 5700801 A               | 23-12-1997          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/07976

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D295/14 A61K31/496 A61P3/06

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | US 4 397 855 A (SIRCAR ILA)<br>9. August 1983 (1983-08-09)<br>Spalte 4 -Spalte 5                   | 1-3,5-8            |
| X          | Spalte 2 -Spalte 3<br>---                                                                          | 9                  |
| X          | BE 642 084 A (UCB)<br>Seite 2<br>---                                                               | 1-3,5,9            |
|            | ---<br>-/--                                                                                        |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Sánchez García, J.M.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | <p>SUGIHARA, HIROSADA ET AL:<br/>           "1,5-Benzoxathiepin derivatives. II.<br/>           Synthesis and serotonin<br/>           S2-receptor-blocking activity of<br/>           aminoalkyl-substituted<br/>           3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols<br/>           and related compounds"<br/>           CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52</p> <p>' XP000971455<br/>           Seite 1936; Beispiele 52,53<br/>           ----</p> | 1                  |
| A          | <p>EP 0 718 287 A (THOMAE GMBH DR K)<br/>           26. Juni 1996 (1996-06-26)<br/>           Ansprüche<br/>           -----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,6,7,9            |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07976

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |            | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| US 4397855                                         | A | 09-08-1983                    | KEINE                             |            |                               |
| BE 642084                                          | A |                               | KEINE                             |            |                               |
| EP 0718287                                         | A | 26-06-1996                    | DE                                | 4446300 A  | 27-06-1996                    |
|                                                    |   |                               | AU                                | 4055895 A  | 04-07-1996                    |
|                                                    |   |                               | BR                                | 9505981 A  | 23-12-1997                    |
|                                                    |   |                               | CA                                | 2165922 A  | 24-06-1996                    |
|                                                    |   |                               | CN                                | 1131665 A  | 25-09-1996                    |
|                                                    |   |                               | DE                                | 19533224 A | 13-03-1997                    |
|                                                    |   |                               | JP                                | 8231509 A  | 10-09-1996                    |
|                                                    |   |                               | PL                                | 311999 A   | 24-06-1996                    |
|                                                    |   |                               | TR                                | 960599 A   | 21-07-1996                    |
|                                                    |   |                               | US                                | 5700801 A  | 23-12-1997                    |