



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 36 890 T2 2007.09.06**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 885 883 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 36 890.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP97/00641**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 903 647.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/032848**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.03.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **12.09.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.12.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 209/14 (2006.01)**

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

4627196 04.03.1996 JP

(73) Patentinhaber:

Mitsubishi Pharma Corp., Osaka, JP

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Tanaka, Hiroshi, Tokyo, JP; Kuroita, Takanobu,
Tokyo, JP; Togo, Yoshifumi, Tokyo, JP; Ishibuchi,
Seigo, Tokyo, JP; Fujio, Masakazu, Tokyo, JP;
Futamura, Takashi, Tokyo, JP**

(54) Bezeichnung: **KONDENSIERTE HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND IHRE PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNG**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neue kondensierte heterocyclische Verbindung mit Affinität zum Dopamin-D₄- (hierin nachstehend als D₄ bezeichnet, wobei dieselbe Abkürzung bezüglich der folgenden Dopaminrezeptorsubtypen eingesetzt wird) und Serotonin-2-Rezeptor (hierin nachstehend als 5-HT₂ bezeichnet), die die NMDA-Rezeptorunterfunktion blockiert und die auf medizinischem Gebiet als Zentralnervenmittel, insbesondere als Antipsychotikum verwendet wird.

Stand der Technik

[0002] Die folgenden Patentveröffentlichungen sind bezüglich Zentralnervenmittel mit Affinität zum D₄-Rezeptor veröffentlicht worden. Die WO94/10162, WO94/21630 und WO94/21626 offenbaren heterotricyclische aromatische Verbindungen mit Affinität zum D₄-Rezeptor, WO94/21627, WO94/21628 und WO94/24105 offenbaren Indolderivate mit Affinität zum D₄-Rezeptor, WO94/20459 und WO94/20497 offenbaren Pyrropyridinderivate mit Affinität zum D₄-Rezeptor und WO94/21615 und WO94/22839 offenbaren Benzimidazolderivate mit Affinität zum D₄-Rezeptor. Die WO94/10145 und WO94/20471 offenbaren Pyrazolderivate und Chinolonderivate, die jeweils Affinität zum D₄-Rezeptor aufweisen.

[0003] Die japanische ungeprüfte Patentveröffentlichung Nr. 157576/1979 offenbart, daß durch Dapiprazol, [3-(2-(4-(2-Tolyl)-1-piperazinyl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-s-triazol[4,3-a]pyridin], repräsentierte Cycloalkyltriazole zur Therapie von Glaukom, Psychose und dergleichen verwendet werden können.

[0004] Nahezu alle auf Schizophrenie anwendbaren Antipsychotika zeigen eine gemeinsame pharmakologische Wirkung des Blockierens des Dopaminrezeptors, der einer der zerebralen Neurotransmitter ist, und zeigen eine besonders starke D₂-Rezeptor Blockadewirkung. Diese Arzneimittel (typischerweise antipsychotische Mittel) sind gegen positive Symptome wirksam, die sich auf Halluzinieren und Wahn konzentrieren, die für den akuten Zustand von Schizophrenie kennzeichnend sind, aber kaum wirksam gegen negative Symptome einer Apathie, Abulie und Autismus. Außerdem sind sie mit ernststen Nebenwirkungsproblemen wie extrapyramidale Symptome (z. B. verzögerte Dyskenie, akute Dystonie, Akathisie usw.) und endokriner Störung (z. B. Hyperprolaktinämie) verbunden, die bei akuter Verabreichung und fortlaufender Langzeitverabreichung beobachtet werden.

[0005] Der Dopaminrezeptor wird herkömmlicherweise durch pharmakologische Verfahren gemäß dem Typ der Ligandenbindung und Assoziationsweise mit Adenylatcyclase [Nature, Bd. 227, S. 93 (1979)] in zwei Rezeptorsubtypen eingeteilt. Das bedeutet ein D₁-Rezeptortyp, der Adenylatcyclase über ein akzelerierendes G-Protein unter Produzieren von cyclischem AMP fördert, und ein D₂-Rezeptortyp, der Adenylatcyclase über ein supprimierendes G-Protein unter Unterdrücken der Produktion von cyclischem AMP unterdrückt. Aufgrund der revolutionären Entwicklung der Molekularbiologie in den letzten Jahren wurden fünf verschiedene Gene von Dopaminrezeptoren kloniert und die Dopaminrezeptoren werden nun in der D₁-Familie angehörende D₁- und D₅-Rezeptoren und der D₂-Familie angehörende D₂-, D₃ und D₄-Rezeptoren eingeteilt [Trends in Pharmacol. Sci., Bd. 15, S. 264 (1994)].

[0006] Es wurde dokumentiert, daß Haloperidol, das ein typisches Antipsychotikum ist, eine höhere Affinität zum D₂-Rezeptor als zum D₄-Rezeptor aufweist und Clozapin, das mit weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen verbunden ist und auch gegen negative Symptome wirksam ist, eine 10 mal höhere Affinität zum D₄-Rezeptor als zum D₂-Rezeptor aufweist [Nature, Bd. 350, S. 610 (1991)], [Trends in Pharmacol. Sci., Bd. 15, S. 264 (1994)]. Es wurde auch berichtet, daß die wirksame therapeutische Plasmakonzentration von Clozapin mit der Affinitätskonstanten für den D₄-Rezeptor korreliert [Trends in Pharmacol. Sci., Bd. 15, S. 264 (1994)]. Ein Bericht wurde über einen Bindungstest unter Verwenden des Gehirns eines Schizophreniepatienten postmortem dokumentiert, wobei der D₄-Rezeptor einen 6 mal größeren Spiegel als bei einer gesunden Person zeigte [Nature, Bd. 365, S. 441 (1993)]. Es scheint daher, daß der D₄-Rezeptor sehr wahrscheinlich Schizophrenie verursacht oder an der Wirkungsstelle eines therapeutischen Mittels vorhanden ist. Es sind Veränderungen bei der Verteilung des Dopaminrezeptors in dem Gehirn gefunden worden, die auf Subtypen zurückzuführen sind, wobei der D₂-Rezeptor am häufigsten im Corpus striatum gefunden wird und der D₄-Rezeptor am häufigsten im Lobus frontalis des Cortex cerebri gefunden wird, der für die emotionalen Funktionen verantwortlich ist.

[0007] Aus klinischen Anwendungen wurde deutlich, daß die gleichzeitige Verwendung von Ritanserin (das

ein 5-HT₂-Rezeptorblocker ist) mit einem typischen Antipsychotikum negative Symptome und emotionale Störungen wie etwa Angst [Current Therapeutics Research, Bd. 10, S. 492 (1986)] verbessert. Von den durch Antipsychotika hervorgerufenen Nebenwirkungen werden maligne Symptome, die am ernstesten und tödlich sind, wenngleich in geringer Häufigkeit, gemäß einer hypothetischen Betrachtungsweise durch das Ungleichgewicht von Dopamin/Serotonin-Nervenfunktionen im Körpertemperatur-Kontrollzentrum verursacht [Japanese Journal of Psychopharmacology, Bd. 11, S. 17 (1989)] und es wird eine Unterdrückung des Auftretens der Krankheit durch die Anwendung der 5-HT₂-Rezeptorblockadewirkung erwartet.

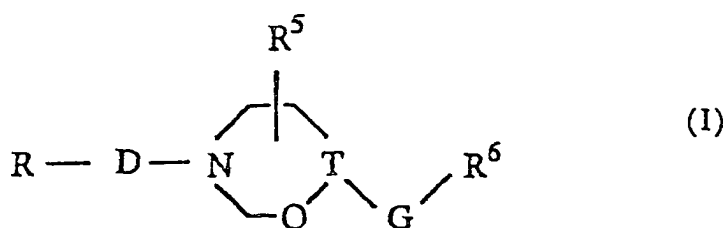
[0008] Es gibt auch eine hypothetische Betrachtungsweise zur Ursache von Schizophrenie, die lautet, daß die Verschlechterung der Funktion des NMDA-Nervensystems (N-Methyl-D-asparaginsäure), die vom Cortex cerebialis zum Subcortex zielt, die suppressive Rückmeldefunktion des Informationskontrollkreises verschlechtert, was wiederum den Schizophreniezustand wie die übermäßige Förderung der Aktivität des subcorticalen Dopaminnervensystems verschlimmert und von Clopazin wurde berichtet, daß es neben der Wirkung auf das Dopamin- und Serotoninnervensystem eine Blockade der NMDA-Rezeptorunterfunktion zeigt [Trends Neurosci. Bd. 13, S. 272 (1990)].

[0009] Aus dem Vorangehenden wird von einer Verbindung, die eine D₄-Rezeptor- und 5-HT₂-Rezeptorblockadewirkung aufweist und die die NMDA-Rezeptorunterfunktion blockiert, erwartet, daß sie ein Antipsychotikum darstellt, das mit weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen verbunden ist und sowohl gegen positive als auch negative Symptome wirksam ist. Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher das Bereitstellen einer Verbindung, die sowohl eine starke Blockadewirkung auf den D₄-Rezeptor und 5-HT₂-Rezeptor als auch eine Blockade der NMDA-Rezeptorunterfunktion zeigt, die verglichen mit herkömmlichen Verbindungen sowohl gegen negative Symptome als auch positive Symptome wirksam ist und die mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist.

Offenbarung der Erfindung

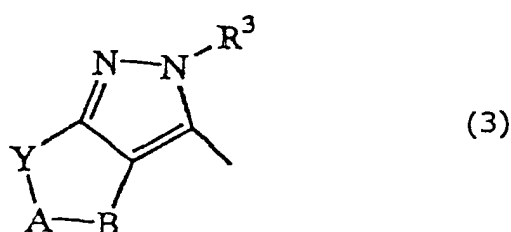
[0010] Die Erfinder haben eingehende Untersuchungen ausgeführt und fanden, daß eine neue kondensierte heterocyclische Verbindung der folgenden Formel (I), ein optisches Isomer davon und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon eine stärkere Blockadewirkung auf den D₄-Rezeptor und 5-HT₂-Rezeptor als auf den D₂-Rezeptor aufweisen und daß sie eine Blockade der NMDA-Rezeptorunterfunktion zeigen. Die Erfinder haben weiter gefunden, daß diese Verbindungen brauchbare, nicht nur gegen positive Symptome, die sich auf Halluzinieren und Wahn konzentrieren, die für den akuten Zustand von Schizophrenie kennzeichnend sind, sondern auch gegen negative Symptome einer Apathie, Abulie und Autismus wirksame Antipsychotika darstellen können, die weniger Nebenwirkungen wie etwa extrapyramidale Symptome und eine endokrine Störung verursachen, die beobachtet werden, wenn herkömmliche Antipsychotika mit D₂-Rezeptor-Blockadewirkung verabreicht werden, was zum Abschluß der vorliegenden Erfindung führte.

[0011] Demgemäß bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine Verbindung der Formel (I)



wobei

R eine Gruppe mit der folgenden Formel (3)



ist, wobei

Y ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1a} an einer optio-

nenen Position hat, wobei R^{1a} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, Hydroxy, ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy, Amino oder ein aus Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino und Dipropylamino ausgewähltes Alkylamino ist, A fehlt oder ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, SO, SO₂ oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Methyl-2-phenylethyl, 3-Methyl-3-phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Chlorphenyl)ethyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 2-Methyl-2-(4-chlorphenyl)ethyl und 3-Methyl-3-(4-chlorphenyl)propyl ausgewähltes Aralkyl oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1b} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1b} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, Hydroxy, ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy, Amino, ein aus Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino und Dipropylamino ausgewähltes Alkylamino ist, und

R³ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl oder ein aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewähltes Aryl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH-, CH₂-N-, (CH₂)₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

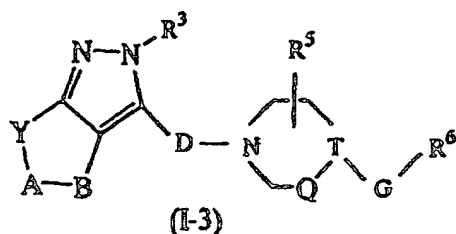
G fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder ein Carbonyl ist,

R⁵ Wasserstoff oder ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ist,

ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0012] Die Verbindung der Formel (I) schließt die folgende Verbindung ein



[0013] Bezüglich der vorstehenden Formel (I) ist Alkyl als R^{1a} zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl, wobei Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der Vorzug gegeben wird. Alkoxy ist zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy, wobei Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der Vorzug gegeben wird. Alkylamino ist zum Beispiel Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino und Dipropylamino.

[0014] Alkyl, Alkoxy und Alkylamino als R^{1b} sind die bezüglich Alkyl, Alkoxy und Alkylamino als R^{1a} angeführten.

[0015] Alkyl als R^3 wird durch die bezüglich Alkyl als R^{1a} angeführten veranschaulicht. Acyl ist zum Beispiel Formel, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl, wobei Acetyl der Vorzug gegeben wird. Aryl ist zum Beispiel Phenyl, Naphthyl und 2-Indanyl, wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten wie etwa Halogen, Methyl, Trifluormethyl und Methoxy der Vorzug gegeben wird.

[0016] Alkyl und Alkoxy als R^4 werden durch die bezüglich Alkyl und Alkoxy als R^{1a} angeführten veranschaulicht.

[0017] Alkyl als R^5 wird durch die bezüglich Alkyl als R^{1a} angeführten veranschaulicht.

[0018] Aryl als R^6 ist zum Beispiel Phenyl, Naphthyl und 2-Indanyl. Heteroaryl ist zum Beispiel Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl. Kondensiertes Heteroaryl ist zum Beispiel 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl. Der Substituent dafür kann Halogen (z. B. Fluor, Chlor und Brom), Halogenalkyl (z. B. Trifluormethyl), Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl), Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy), Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino sein.

[0019] Alkyl als R^7 wird durch die bezüglich Alkyl als R^{1a} veranschaulichten veranschaulicht. Aralkyl ist zum Beispiel Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Methyl-2-phenylethyl, 3-Methyl-3-phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Chlorphenyl)ethyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 2-Methyl-2-(4-chlorphenyl)ethyl und 3-Methyl-3-(4-chlorphenyl)propyl, wobei Benzyl der Vorzug gegeben wird. Acyl ist zum Beispiel Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl, wobei Acetyl der Vorzug gegeben wird.

[0020] Alkyl als R^8 wird durch die bezüglich Alkyl als R^{1a} angeführten veranschaulicht. Acyl wird durch die bezüglich Acyl als R^3 angeführten veranschaulicht.

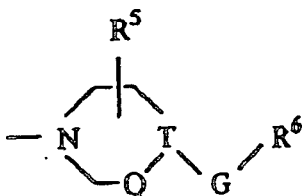
[0021] Gerades oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Y wird durch Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Methylmethylen, Dimethylmethylen, 1-Methylethylen, 2-Methylethylen, 1,1-Dimethylethylen, 2,2-Dimethylethylen, Ethylmethylen, Diethylmethylen, 1-Ethylethylen, 2-Ethylethylen, 1-Methyltrimethylen, 1,1-Dimethyltrimethylen, 2-Methyltrimethylen, 2,2-Dimethyltrimethylen, 3-Methyltrimethylen, 3,3-Dimethyltrimethylen, 1-Ethyltrimethylen, 2-Ethyltrimethylen und 3-Ethyltrimethylen veranschaulicht, wobei Ethylen und Trimethylen der Vorzug gegeben wird.

[0022] Gerades oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als B wird durch die bezüglich des linearen oder verzweigten Alkylens mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Y veranschaulicht.

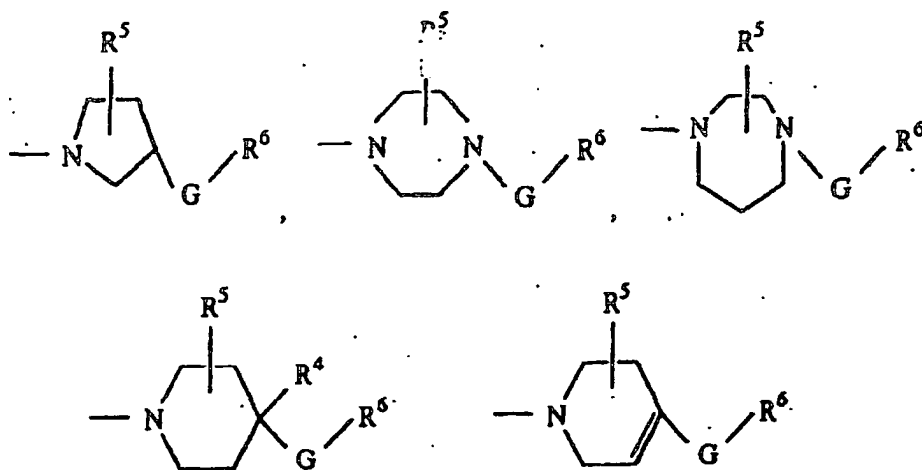
[0023] Gerades oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen als D wird durch Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Octamethylen, Methylmethylen, Dimethylmethylen, 1-Methylethylen, 2-Methylethylen, 1,1-Dimethylethylen, 2,2-Dimethylethylen, Ethylmethylen, Diethylmethylen, 1-Ethylethylen, 2-Ethylethylen, 1-Methyltrimethylen, 1,1-Dimethyltrimethylen, 2-Methyltrimethylen, 2,2-Dimethyltrimethylen, 3-Methyltrimethylen, 3,3-Dimethyltrimethylen, 1-Ethyltrimethylen, 2-Ethyltrimethylen und 3-Ethyltrimethylen veranschaulicht, wobei Ethylen, Trimethylen und Tetramethylen der Vorzug gegeben wird.

[0024] Gerades oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen als G wird durch die bezüglich des geraden oder verzweigten Alkylens mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen als D angeführten veranschaulicht.

[0025] Die Gruppe der Formel



wird speziell durch die folgenden Gruppen veranschaulicht.



[0026] Bezüglich der Formel (I) ist eine bevorzugte Verbindung die Verbindung, bei der R eine Gruppe mit der Formel (3) ist, wobei

Y ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1a} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1a} ein Alkyl ist, das aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewählt ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Methyl-2-phenylethyl, 3-Methyl-3-phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Chlorphenyl)ethyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 2-Methyl-2-(4-chlorphenyl)ethyl und 3-Methyl-3-(4-chlorphenyl)propyl ausgewähltes Aralkyl oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1b} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1b} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist, und

R³ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl oder ein aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewähltes Aryl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH-, CH₂-N-, (CH₂)₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind).

[0027] Bezüglich der Formel (I) ist eine bevorzugtere Verbindung die Verbindung, bei der R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y ein lineares Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

R³ Wasserstoff, ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen oder mehrere) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind).

[0028] Bezüglich Formel (I) ist eine noch bevorzugtere Verbindung die Verbindung, bei der

R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y Ethylen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

R³ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hy-

droxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind).

[0029] Bezüglich der Formel (I) ist eine besonders bevorzugte Verbindung die Verbindung, bei der R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y Ethylen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

R³ Wasserstoff oder Methyl ist,

D Trimethylen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-CH- oder CH=C-Bindung ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff ist und

R⁶ ein Aryl ist, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls ein Halogen oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen hat.

[0030] Bezüglich der Formel (I) sind die bevorzugtesten Verbindungen die aus der folgenden Gruppe von Verbindungen ausgewählt, wobei die Zahl in Klammern der Beispielnummer entspricht.

(104) 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

(116) 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

(117) 3-(3-(4-(4-Methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

(118) 3-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

(137) 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol,

(141) 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin und

(142) 5-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin.

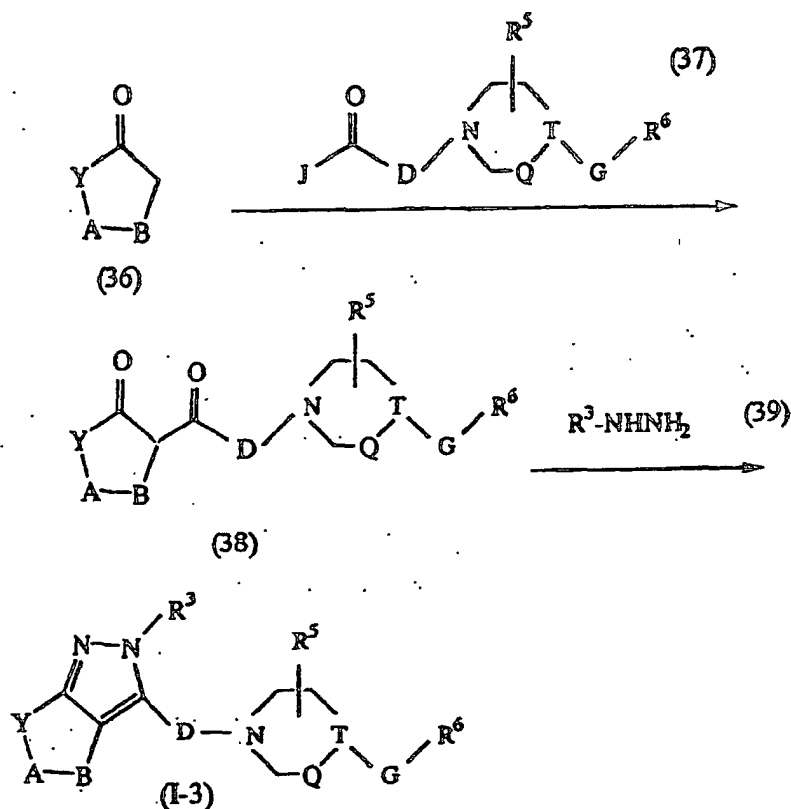
[0031] Das pharmazeutisch annehmbare Salz der Verbindung der Formel (I) ist zum Beispiel ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen Säure (z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure) oder organischen Säure (z. B. Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure und Ascorbinsäure).

[0032] Die Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze davon können in Form eines Hydrats oder eines Solvats vorliegen und ein derartiges Hydrat und Solvat ist ebenfalls in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Beispiele davon schließen ein 1/10-Hydrat, 1/4-Hydrat, 1/2-Hydrat, Monohydrat, Dihydrochlorid-1/2-hydrat, Dihydrochlorid-dihydrat, Dihydrochlorid-3/2-hydrat und dergleichen ein. Wenn die Verbindung der Formel (I) ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweist, liegen wenigstens zwei Arten optische Isomeren vor. Diese optischen Isomeren und Racemate davon sind im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0033] Die Verbindung der Formel (I) und die in der Formel (I) eingeschlossenen erfinderischen Verbindungen können durch die folgenden Verfahren synthetisiert werden. Jedes Symbol in den folgenden Reaktionsformeln ist solange nicht besonders angegeben wie vorstehend definiert.

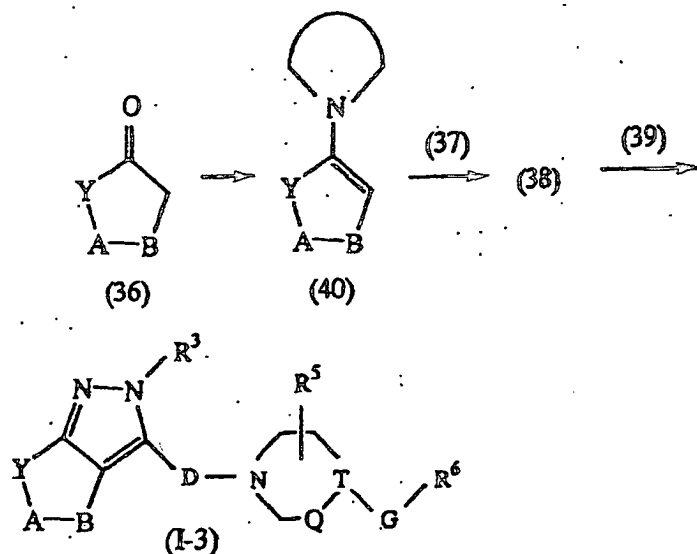
[0034] 3. Verbindung, bei der R eine Gruppe der Formel (3) ist:

Verfahren (1)



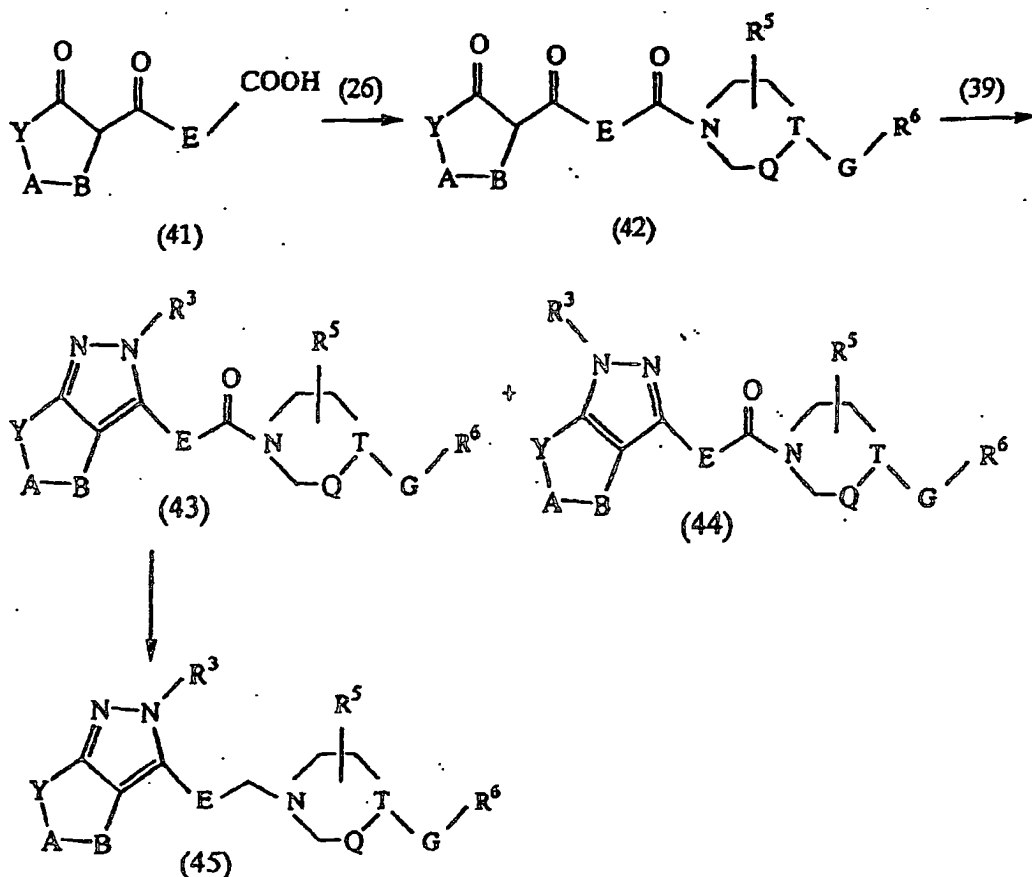
[0035] Eine Verbindung der Formel (36) wird mit einer Verbindung der Formel (37), worin J Chlor, Imidazol, Cyan und dergleichen ist, in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Diethylether, Methylchlorid, Chloroform, Dimethylformamid und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart eines geeigneten Dehydrierungsmittels (z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, Kalium-t-butoxid und Triethylamin) 1–24 Stunden von -78°C bis unter Eiskühlen unter Ergeben einer Verbindung der Formel (38) umgesetzt. Diese Verbindung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Butanol, Ethylenglykol, Methylchlorid, Chloroform und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart einer Verbindung der Formel (39) 1–24 Stunden bei Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels unter Ergeben einer Verbindung der Formel (I-3) umgesetzt.

Verfahren (2)



[0036] Gemäß dem in Org. Syntheses Coll., Bd. 5, S. 808 (1973), beschriebenen Verfahren kann eine Enaminverbindung der Formel (40) aus einer Verbindung der Formel (36) und einem sekundären Amin (z. B. Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin) erhalten werden. Gemäß dem in Synthesis, S. 510 (1970), beschriebenen Verfahren kann eine Verbindung der Formel (38) aus dieser Verbindung und einer Verbindung der Formel (37) erhalten werden. Diese Verbindung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Butanol, Ethylenglykol, Methylenchlorid, Chloroform und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart einer Verbindung der Formel (39) 1–24 Stunden bei Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels unter Ergeben einer Verbindung der Formel (I-3) umgesetzt.

Verfahren (3)

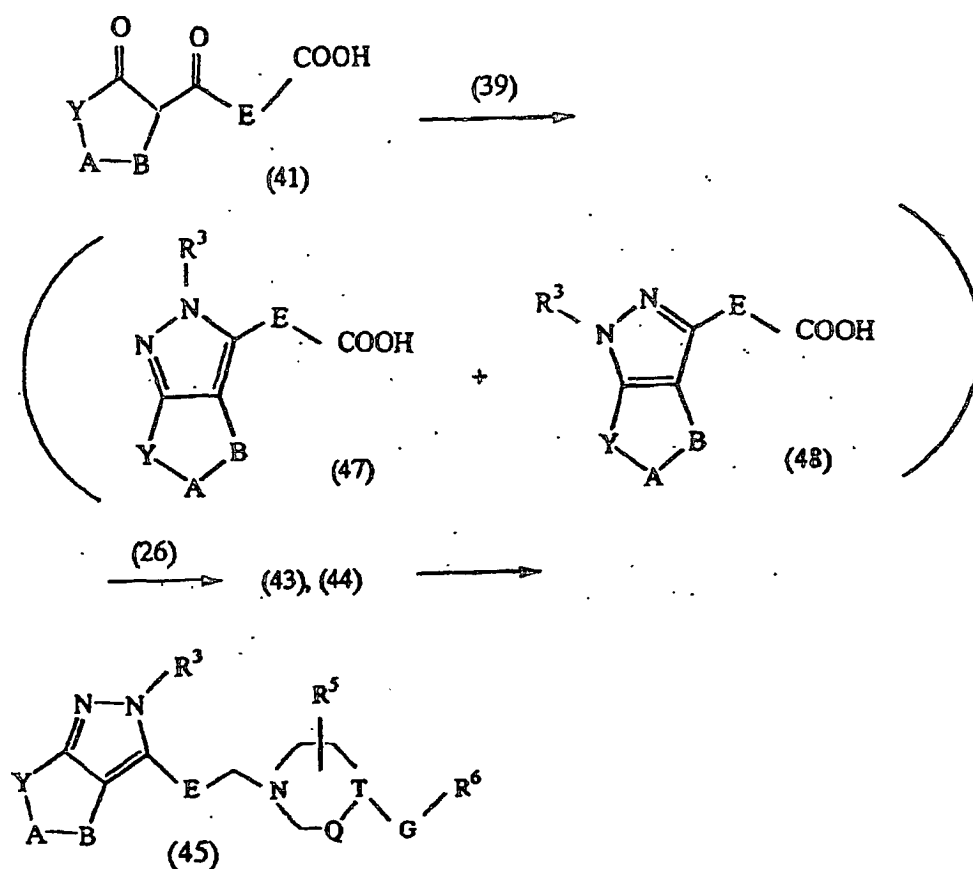


[0037] Eine durch das in Chemische Berichte, Bd. 92, S. 652 (1959), beschriebene Verfahren erhaltene Verbindung der Formel (41) wird mit einer Verbindung der Formel (26) unter Verwenden eines Kondensationsmittels wie etwa 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und Cyanphosphonsäurediester in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Dimethylformamid und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart eines tertiärenamins wie etwa Triethylamin 1–24 Stunden von unter Eiskühlen bis Raumtemperatur unter Ergeben einer Verbindung der Formel (42) umgesetzt. Wenn ein reaktionsfähiges Derivat (Säurechlorid und Acylimidazol) der Verbindung der Formel (41) verwendet wird, läuft die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Benzol und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon), in Gegenwart eines tertiärenamins wie etwa Triethylamin oder Pyridin 1–24 Stunden unter Eiskühlen bis Raumtemperatur ab.

[0038] Diese Verbindung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Butanol, Ethylenglykol, Methylenchlorid, Chloroform und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart einer Verbindung der Formel (39) 1–24 Stunden bei Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels unter Ergeben einer Verbindung der Formel (43) oder eines Gemisches davon umgesetzt. Im Falle eines Gemisches kann es durch ein Reinigungsverfahren wie etwa Kieselgel-Säulenchromatographie und Umkristallisation getrennt werden. Die so erhaltene Verbindung der Formel (43) oder (44) wird in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) unter Verwenden eines Reduktionsmittels wie etwa Lithiumaluminiumhydrid und Boran 1–24 Stunden bei -78°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels unter Ergeben einer

Verbindung der Formel (45) reduziert.

Verfahren (4)



[0039] Eine Verbindung der Formel (41) wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Butanol, Ethylenglykol, Methylchlorid, Chloroform und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart einer Verbindung der Formel (39) 1–24 Stunden bei Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittel unter Ergeben einer Verbindung der Formel (47) oder (48) oder eines Gemisches davon umgesetzt. Diese Verbindung wird mit einer Verbindung der Formel (26) unter Verwenden eines Kondensationsmittels wie etwa 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und Cyanphosphorsäurediester in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Dimethylformamid und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart eines tertiären Amins wie etwa Triethylamin 1–24 Stunden von unter Eiskühlung bis Raumtemperatur unter Ergeben einer Verbindung der Formel (43) oder (44) oder eines Gemisches davon umgesetzt. Im Falle eines Gemisches kann es durch ein Reinigungsverfahren wie etwa Kieselgel-Säulenchromatographie und Umkristallisation getrennt werden. Wenn ein reaktionsfähiges Derivat (Säurechlorid und Acylimidazol) der Verbindung der Formel (47) verwendet wird, verläuft die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Benzol und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) in Gegenwart eines tertiären Amins wie etwa Triethylamin oder Pyridin 1–24 Stunden unter Eiskühlung bis Raumtemperatur.

[0040] Die so erhaltene Verbindung der Formel (43) wird in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktion nicht stört (z. B. Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol und Lösungsmittelgemische wahlfreier Mitglieder davon) unter Verwenden eines Reduktionsmittels wie etwa Lithiumaluminiumhydrid und Boran 1–24 Stunden bei -78°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels unter Ergeben einer Verbindung der Formel (45) reduziert.

[0041] Das pharmazeutisch annehmbare Salz der Verbindung der Formel (I) wird durch ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen Säure oder organischen Säure veranschaulicht, das durch Behandeln der Verbindung der Formel (I) mit einer anorganischen Säure (z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure) oder organischen Säure (z. B. Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäu-

re, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure und Ascorbinsäure) durch ein herkömmliches Verfahren veranschaulicht. Bei der Kristallisation der Verbindung kann Oxalsäure unter Ergeben eines Oxalats zugesetzt werden.

[0042] Die auf diese Weise erhaltene erfinderische Verbindung kann durch ein herkömmliches Verfahren wie etwa Umkristallisation und Säulenchromatographie getrennt und gereinigt werden. Wenn das erhaltene Produkt ein Racemat ist, können die gewünschten optisch aktiven Verbindungen durch präparative Umkristallisation aus einem Salz mit einer optisch aktiven Säure oder durch Fließenlassen durch eine mit einem optisch aktiven Träger gepackte Säule erhalten werden. Jedes Diastereomer kann durch präparative Umkristallisation, Chromatographie und dergleichen getrennt werden. Diese können auch durch die Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials erhalten werden. Außerdem kann ein Stereoisomer durch Umkristallisation, Säulenchromatographie und dergleichen getrennt werden.

[0043] Insofern, als die kondensierte heterocyclische Verbindung der vorliegenden Erfindung, ein optisches Isomer davon und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon sowohl eine starke Blockadewirkung auf den D₄-Rezeptor und 5-HT₂-Rezeptor als auch eine Blockade der NMDA-Rezeptorunterfunktion zeigen, können sie brauchbare Antipsychotika sein, die nicht nur bei positiven Symptomen, die sich auf Halluzinieren und Wahn konzentrieren und für den Akutzustand von Schizophrenie kennzeichnend sind, sondern auch bei negativen Symptome einer Apathie, Abulie und Autismus wirksam sind. Von ihnen wird auch erwartet, daß sie Antipsychotika darstellen, die mit weniger Nebenwirkungen wie etwa extrapyramidale Symptome und endokrine Störung verbunden sind, die beobachtet werden, wenn ein herkömmliches Antipsychotikum mit einer D₂-Rezeptorblockadewirkung verabreicht wird. Daher kann die erfinderische Verbindung als Therapeutikum für Krankheiten wie etwa Schizophrenie verwendet werden.

[0044] Wenn die erfinderische Verbindung als Pharmazeutikum verwendet wird, wird die erfinderische Verbindung mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern (z. B. Arzneimittelträger, Bindemittel, Zerfallhilfsmittel, Korrektiva, Korrigentien, Emulgatoren, Verdünnungsmittel und Löslichmacher) unter Ergeben einer pharmazeutischen Zusammensetzung vermischt, die anschließend durch ein herkömmliches Verfahren unter Ergeben von Tabletten, Pillen, Kapseln, Granulaten, Pulvern, Sirupen, Emulsionen, Elixieren, Suspensionen, Lösungen, Injektionen, Transfusionen und Suppositorien formuliert wird, die oral oder parenteral verabreicht werden können.

[0045] In der vorliegenden Beschreibung wird unter parenteral die subkutane Injektion, intravenöse Injektion, intramuskuläre Injektion, intraperitoneale Injektion, Transfusion und dergleichen verstanden. Eine Zubereitung zur Injektion wie etwa sterile wäßrige und ölige Suspensionen zur Injektion können durch ein auf diesem Gebiet bekanntes Verfahren unter Verwenden eines geeigneten Dispergiermittels, Feuchtemittels und Suspendermittels hergestellt werden. Die sterile Zubereitung zur Injektion kann eine sterile injizierbare Lösung (z. B. wäßrige Lösung) oder Suspension in einem Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, das nichttoxisch und parenteral verabreichbar ist. Beispiele eines verwendbaren Trägers und Lösungsmittels schließen Wasser, Ringer-Lösung, isotone Kochsalzlösung und dergleichen ein. Außerdem kann ein steriles nichtflüchtiges Öl allgemein als Lösungsmittel oder als Suspendermittel verwendet werden. Jedes nichtflüchtige Öl oder Fettsäure kann zu diesem Zweck verwendet werden und Beispiele davon schließen natürliche, synthetische oder halbsynthetische Lipidöle oder Fettsäure und natürliche, synthetische oder halbsynthetische Mono-, Dioder Triglyceride ein. Ein Suppositorium zur rektalen Verabreichung kann beim Mischen eines Wirkstoffs mit einem geeigneten, nichtreizenden Träger wie etwa Kakaobutter und Polyethylenglykole, die bei Normaltemperatur fest und flüssig bei der Temperatur des Darms sind und die im Rektum unter Freisetzen des Wirkstoffs schmelzen, hergestellt werden.

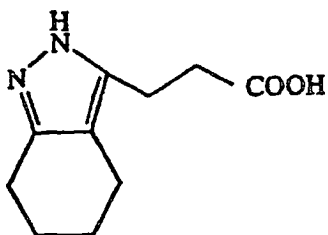
[0046] Die feste Dosierungsform zur oralen Verabreichung kann zum Beispiel ein vorstehend angeführtes Pulver, Granulat, Tablette, Pille oder Kapsel sein. Bei diesen Dosierungsformen kann die aktive Verbindung mit wenigstens einem Additiv wie etwa Sucrose, Lactose, Cellulosezucker, Mannit, Maltit, Dextran, Stärken, Agar, Arginate, Chitine, Chitosane, Pektine, Tragacanthgummi, Gummiarabicum, Gelatinen, Kollagene, Casein, Albumin, synthetische oder halbsynthetische Polymere und Glycerine vermischt werden. Ein Produkt mit einer derartigen Dosierungsform kann weiter verschiedene Additive wie üblich wie etwa inerte Verdünnungsmittel, Schmiermittel wie etwa Magnesiumstearat, Konservierungsmittel wie etwa Natrium-p-hydroxybenzoat und Sorbinsäuren, Antioxidantien wie etwa Ascorbinsäure, α -Tocopherol und Cystein, Zerfallhilfsmittel, Bindemittel, Verdickungsmittel, Puffer, Süßstoffe, Aromen, Duftstoffe und dergleichen enthalten. Tabletten und Pillen können magensaftresistent beschichtet sein. Die flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung wird durch eine pharmazeutisch annehmbare Emulsion, Sirup, Elixier, Suspension, Lösung und dergleichen veranschaulicht, die ein normalerweise auf diesem Gebiet verwendetes inertes Verdünnungsmittel wie etwa Wasser enthalten

kann.

[0047] Die Dosis wird unter Berücksichtigung des Alters, Körpergewichts, allgemeinen Gesundheitszustands, Geschlechts, Ernährung, Verabreichungszeit, Verabreichungsweg, Ausscheidungsrate, Kombination von Wirkstoffen, des zu behandelnden Krankheitszustands des Patienten zu diesem Zeitpunkt und anderen Faktoren bestimmt. Die erfinderische Verbindung, ein optisches Isomer davon und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon sind wenig toxisch und können sicher verwendet werden. Die Tagesdosis, die einer Änderung gemäß dem Zustand und Körpergewicht eines Patienten, der Art der Verbindung, Verabreichungsweg und dergleichen unterliegt, ist etwa 0,01–50 mg/Patient/Tag, vorzugsweise 0,01–20 mg/Patient/Tag bei subkutaner, intravenöser, intramuskulärer oder intraperitonealer Verabreichung und etwa 0,01–150 mg/Patient/Tag, vorzugsweise 0,1–100 mg/Patient/Tag bei oraler Verabreichung.

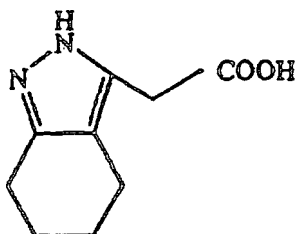
[0048] Die vorliegende Erfindung wird unter Bezug auf die Ausgangsmaterial-Synthesebeispiele, Beispiele und Formulierungsbeispiele, auf die die vorliegende Erfindung nicht beschränkt ist, genauer beschrieben.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1



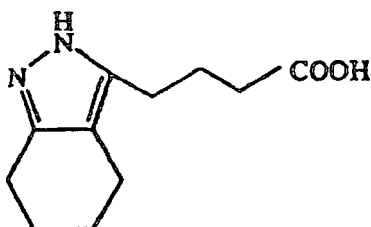
[0049] Hydrazinhydrat (1,1 g) wurde einer Lösung (40 ml) von 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure (4,1 g) in Ethanol zugesetzt und das Gemisch wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und die ausgefallenen Kristalle wurden unter Ergeben von 3,9 g 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure durch Filtration gesammelt; Schmp. 135–136°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 2



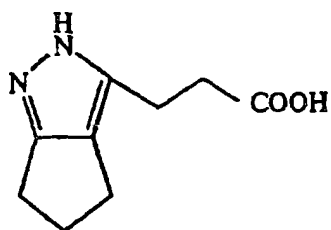
[0050] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)propionsäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde 2-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)essigsäure erhalten; Schmp. 155–156°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 3



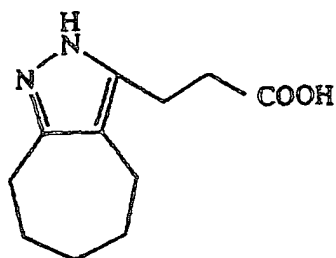
[0051] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)valeriansäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde 4-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)-n-buttersäure erhalten; Schmp. 94–96°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 4



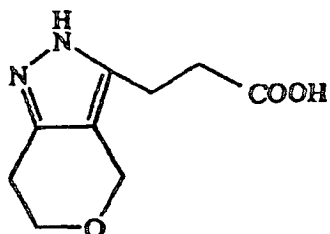
[0052] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(2-oxocyclopentyl)-n-buttersäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde 3-(2,4,5,6-Tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl)propionsäure erhalten; Schmp. 157–159°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 5



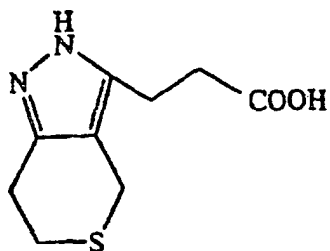
[0053] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(2-oxocycloheptyl)-n-buttersäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde 3-(2,4,5,6,7,8-Hexahydrocycloheptapyrazol-3-yl)propionsäure erhalten; Schmp. 102–105°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 6



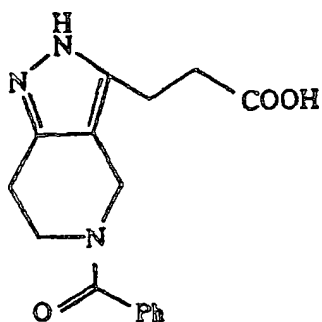
[0054] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(4-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-4H-pyran-3-yl)-n-buttersäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(2,4,6,7-Tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 7



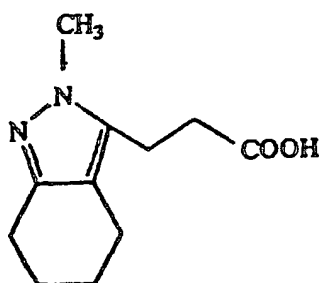
[0055] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(4-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-4H-thiopyran-3-yl)-n-buttersäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(2,4,6,7-Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 8



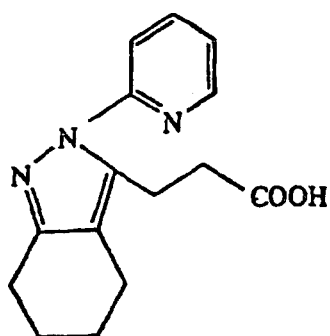
[0056] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Oxo-4-(1-benzoyl-4-oxopiperidin-3-yl)-n-buttersäure anstatt 4-Oxo-4-(2-oxocyclohexyl)-n-buttersäure als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde 3-(5-Benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)propionsäure erhalten; Schmp. 143–145°C.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 9



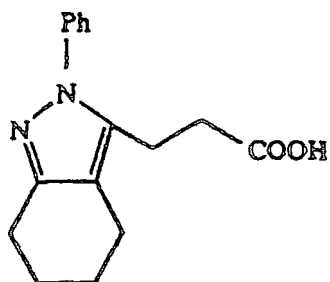
[0057] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß Methylhydrazin anstatt Hydrazinhydrat als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 10



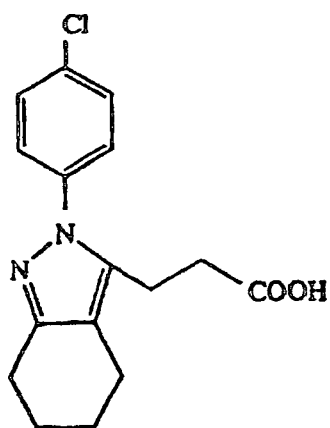
[0058] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 2-Pyridylhydrazin anstatt Hydrazinhydrat als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-(2-pyridyl)-2H-indazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 11



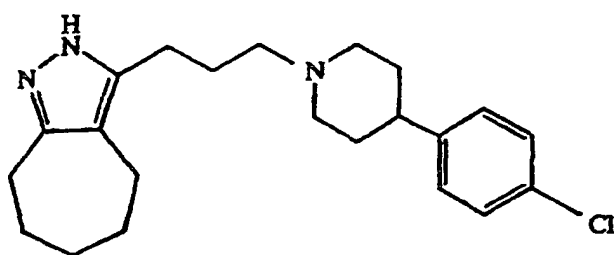
[0059] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß Phenylhydrazin anstatt Hydrazinhydrat als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 12



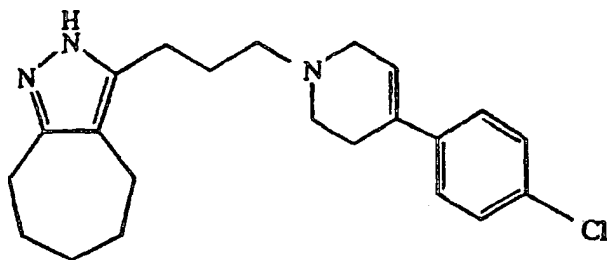
[0060] Auf dieselbe Weise wie bei Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1, außer daß 4-Chlorphenylhydrazin anstatt Hydrazinhydrat als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird 3-(2-(4-Chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure erhalten.

Beispiel 94



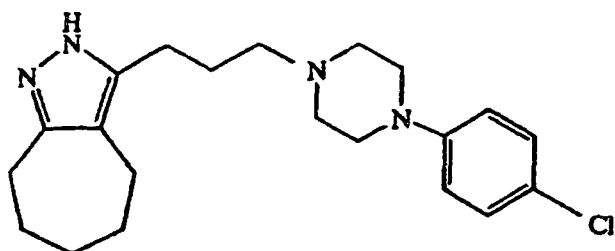
[0061] Einer Lösung von 1-Morpholino-1-cyclohepten in Chloroform werden Triethylamin und 4-(4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-yl)butanoylchlorid unter Rühren zugesetzt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird unter verringertem Druck eingeeengt. Einer Mischlösung des erhaltenen 2-(4-(4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-yl)butanoyl)cycloheptanons in Chloroform und Methanol wird Hydrazinmonohydrat unter Rühren zugesetzt und das Gemisch wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird unter verringertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand wird der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-yl)propyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptapyrazol unterzogen.

Beispiel 95



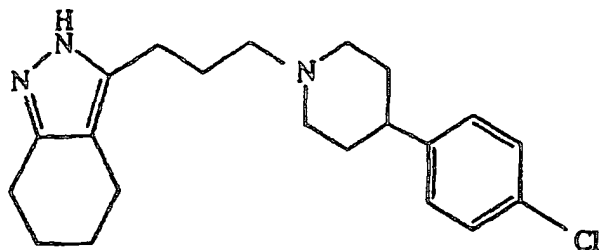
[0062] Durch dieselbe Reaktion und Behandlung wie in Beispiel 94 unter Verwenden von 1-Morpholino-1-cyclohepten und 4-(4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)butanoylchlorid wird 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)propyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptapyrazol erhalten.

Beispiel 96



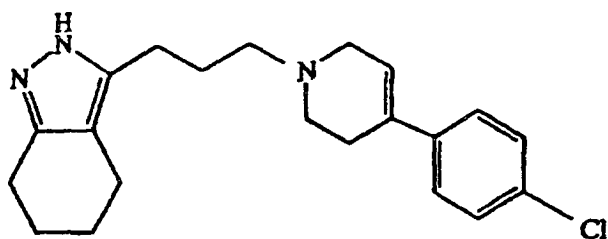
[0063] Durch dieselbe Reaktion und Behandlung wie in Beispiel 94 unter Verwenden von 1-Morpholino-1-cyclohepten und 4-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)butanoylchlorid wird 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptapyrazol erhalten.

Beispiel 102



[0064] Einer Lösung von in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure (0,7 g), 4-(4-Chlorphenyl)piperidin (0,7 g) und Triethylamin (1,7 ml) in Dimethylformamid (10 ml) wurde tropfenweise Diethylcyanphosphat (0,7 ml) unter Rühren zugesetzt und das Gemisch wurde 3 Stunden gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, mit Chloroform extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeengt und Lithiumaluminiumhydrid wurde einer Lösung des erhaltenen 4-(4-Chlorphenyl)-1-(3-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionyl)piperidins in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt, woran sich 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur anschloss. Nach Abschluß der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser-Tetrahydrofuran behandelt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wird unter verringertem Druck eingeengt, der erhaltene Rückstand wird der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperidin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol unterzogen.

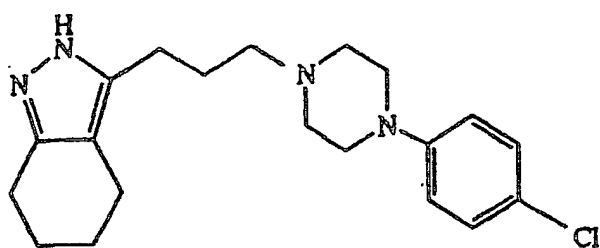
Beispiel 103



[0065] Auf dieselbe Weise wie bei Beispiel 102 wurde unter Verwenden von 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

¹H-MMR (CDCl₃) δ: 1.67–1.85 (4H, m) 1.89 (2H, tt, J = 6,7 Hz), 2.35–2.47 (2H, m) 2.52 (2H, t, J = 7 Hz), 2.53–2.71 (6H, m), 2.71 (2H, t, J = 6 Hz), 3.12–3.22 (2H, m), 7.21–7.36 (4H, m).

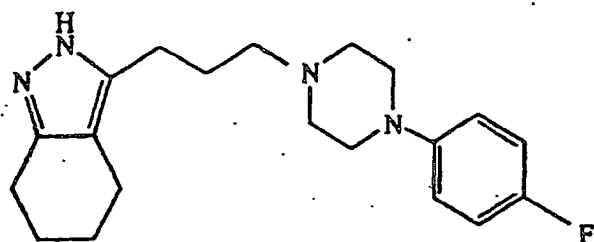
Beispiel 104



1/10-Hydrat

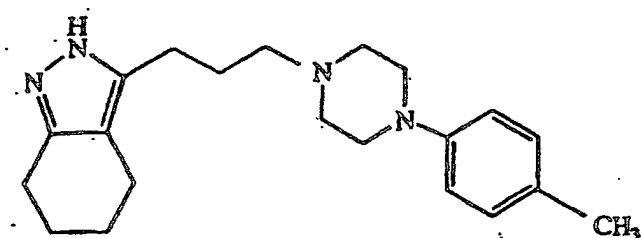
[0066] Auf dieselbe Weise wie bei Beispiel 102 wurde unter Verwenden von 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-1/10-hydrat erhalten; Schmp. 109–111°C.

Beispiel 116



[0067] Auf dieselbe Weise wie bei Beispiel 102, außer daß 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten; Schmp. 106–108°C. Die Verbindung wurde in ein Säureadditionssalz von Maleinsäure unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-maleat umgewandelt; Schmp. 141–142°C. Die Verbindung wurde in ein Säureadditionssalz von Salzsäure unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-hydrochlorid umgewandelt; Schmp. 210–211°C.

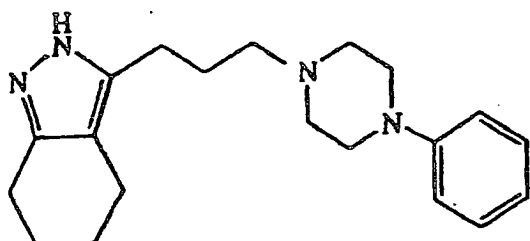
Beispiel 117



Maleat

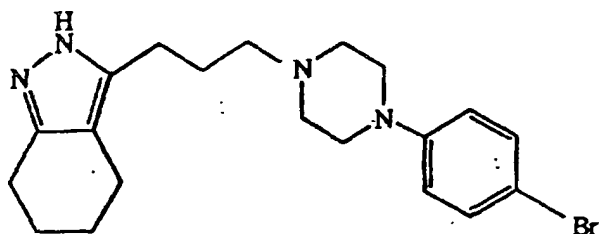
[0068] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, außer daß 1-(4-Methylphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde und anschließend durch eine herkömmliche Behandlung mittels Maleinsäure wurde 3-(3-(4-(4-Methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-maleat erhalten; Schmp. 144–146°C.

Beispiel 118



[0069] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, außer daß 1-Phenylpiperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten; Schmp. 92–94°C. Die Verbindung wurde in ein Säureadditionssalz von Maleinsäure unter Ergeben von 3-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-maleat umgewandelt; Schmp. 123–125°C.

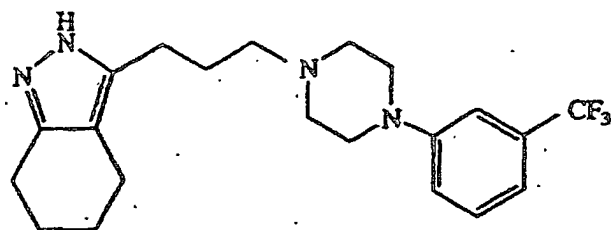
Beispiel 119



1/4-Hydrat

[0070] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(4-Bromphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(4-Bromphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-1/4-hydrat erhalten; Schmp. 145–147°C.

Beispiel 120

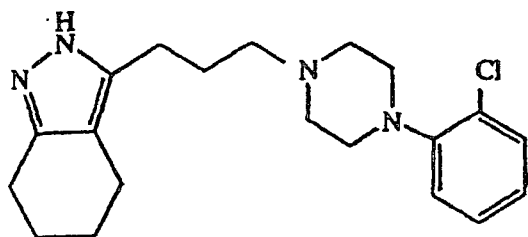


[0071] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin an-

statt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.94 (6H, m), 2.36–2.53 (4H, m), 2.58–2.74 (8H, m), 3.27 (4H, t, $J = 5$ Hz), 7.01–7.17 (3H, m), 7.33 (1H, t, $J = 8$ Hz).

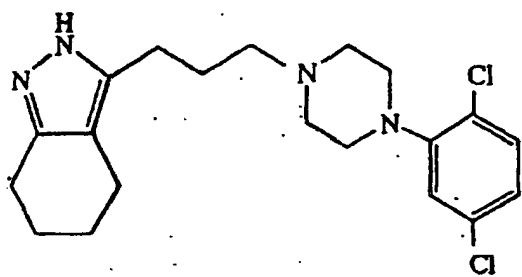
Beispiel 121



[0072] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2-Chlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.92 (6H, m), 2.32–2.45 (4H, m), 2.55–2.65 (8H, m), 3.12–3.20 (4H, m), 6.98 (1H, dt, $J = 1,8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2,8$ Hz), 7.21 (1H, dt, $J = 1,8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz).

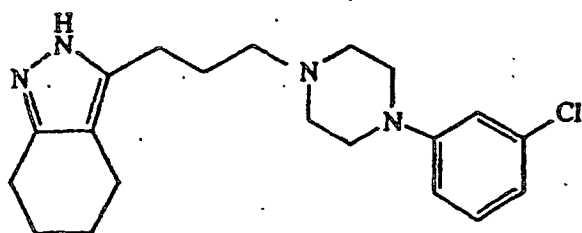
Beispiel 122



[0073] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2,5-Dichlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2,5-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.90 (6H, m), 2.32–2.44 (4H, m), 2.52–2.73 (8H, m), 3.08–3.22 (4H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 7.02 (1H, d, t, $J = 3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 9$ Hz).

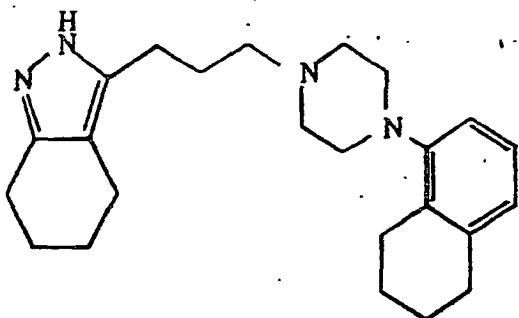
Beispiel 123



[0074] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(3-Chlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.94 (6H, m), 2.38–2.55 (4H, m), 2.58–2.65 (8H, m), 3.23–3.27 (4H, m), 6.79 (1H, dt, $J = 2,8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 8$ Hz).

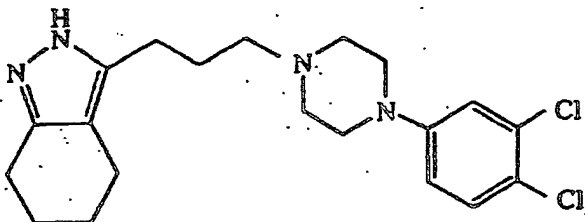
Beispiel 124



[0075] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.92 (10H, m), 2.41–2.52 (4H, m), 2.62–2.78 (12H, m), 2.94–2.97 (4H, m), 6.83 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 8$ Hz).

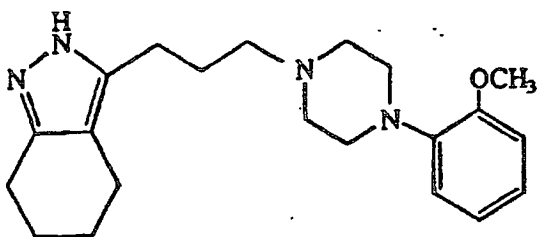
Beispiel 125



[0076] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(3,4-Dichlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(3,4-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.94 (6H, m), 2.33–2.51 (4H, m), 2.53–2.70 (8H, m), 3.19 (4H, t, $J = 5$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 9$ Hz).

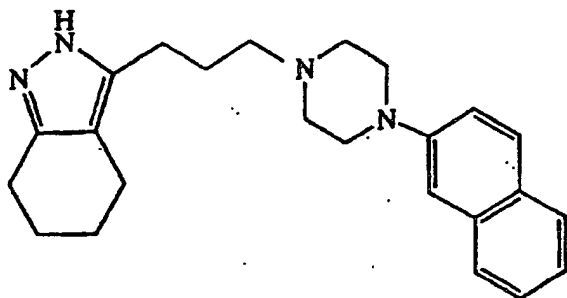
Beispiel 126



[0077] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.90 (6H, m), 2.38–2.50 (4H, m), 2.55–2.68 (8H, m), 3.19–3.25 (4H, m), 3.86 (3H, s), 6.84–7.04 (4H, m).

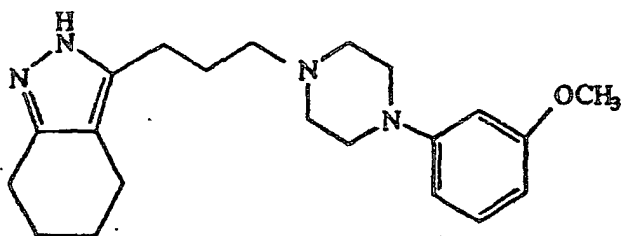
Beispiel 127



[0078] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 2 erhaltenes 1-(2-Naphthyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2-Naphthyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73–2.10 (6H, m), 2.41–2.52 (4H, m), 2.55–2.70 (8H, m), 3.10–3.25 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.24–7.31 (2H, m), 7.37–7.42 (1H, m), 7.73 (3H, t, $J = 8$ Hz).

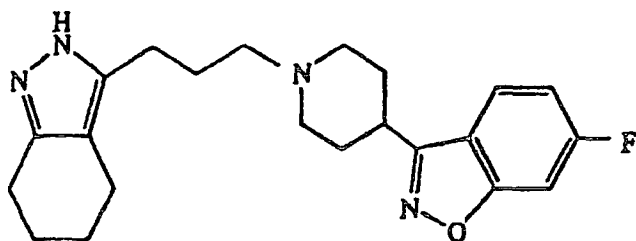
Beispiel 128



[0079] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(3-Methoxyphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(3-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.91 (6H, m), 2.40–2.48 (4H, m), 2.59–2.66 (8H, m), 3.21–3.26 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.41 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 6.46 (1H, t, $J = 2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8$ Hz).

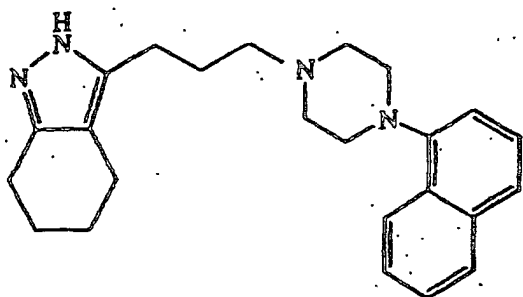
Beispiel 129



Monohydrat

[0080] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-monohydrat erhalten; Schmp. 124–126°C.

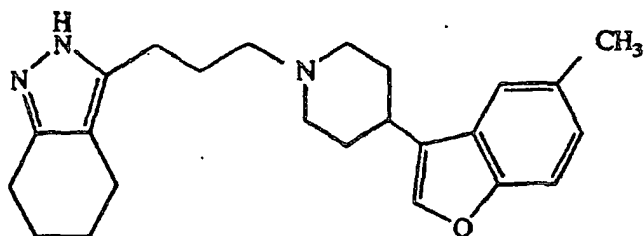
Beispiel 130



[0081] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(1-Naphthyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(1-Naphthyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65–1.91 (6H, m), 2.35–2.52 (4H, m), 2.55–2.70 (8H, m), 3.00–3.12 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8 Hz), 7.45–7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8 Hz), 7.81–7.85 (1H, m), 8.12–8.15 (1H, m).

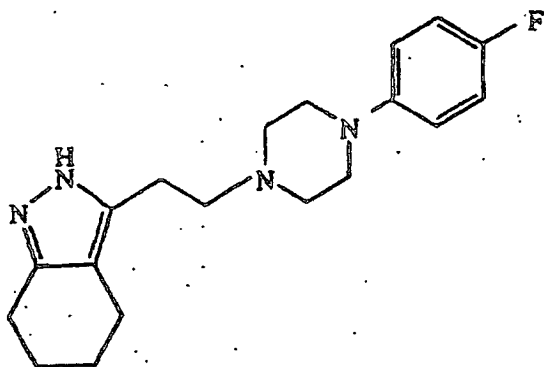
Beispiel 131



[0082] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(5-Methylbenzo[b]furan-3-yl)piperidin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(5-Methylbenzo[b]furan-3-yl)piperidin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

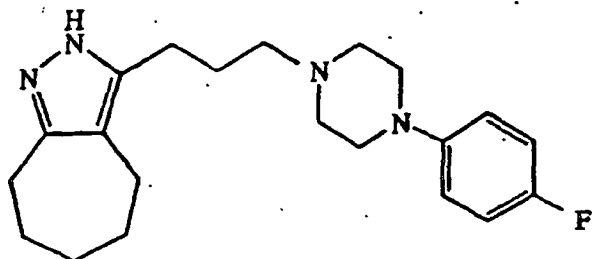
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70–1.98 (6H, m), 2.04–2.39 (6H, m), 2.36–2.55 (4H, m), 2.45 (3 H, s), 2.58–2.72 (4H, m), 3.01–3.22 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9 Hz), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s).

Beispiel 132



[0083] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 2 erhaltene 2-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)essigsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(2-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

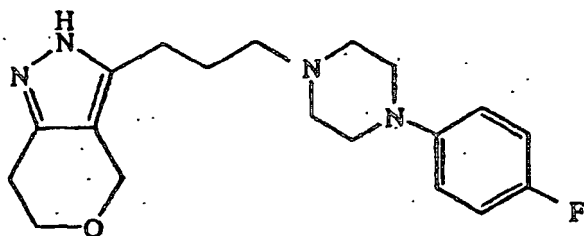
Beispiel 136



[0087] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 5 erhaltene 3-(2,4,5,6,7,8-Hexahydrocycloheptapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptapyrazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57–1.70 (4H, m), 1.77–1.87 (4H, m), 2.43–2.48 (4H, m), 2.61–2.66 (6H, m), 2.70–2.75 (2H, m), 3.14–3.18 (4H, m), 6.48–7.00 (4H, m).

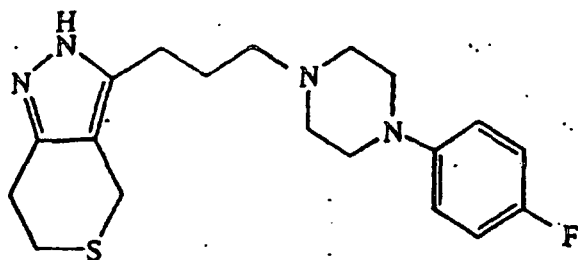
Beispiel 137



[0088] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 6 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

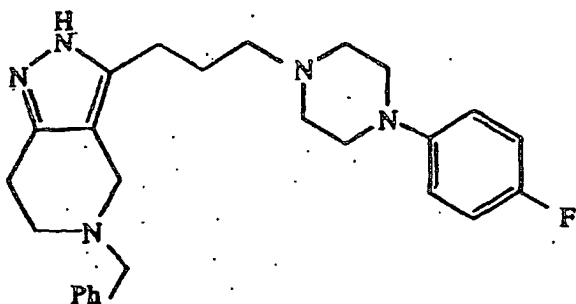
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (2H, tt, $J = 6.6$ Hz), 2.48 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.57–2.71 (6H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.18 (4H, t, $J = 5$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.82–7.01 (4H, m).

Beispiel 138



[0089] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 7 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol erhalten; Schmp. 110–111°C.

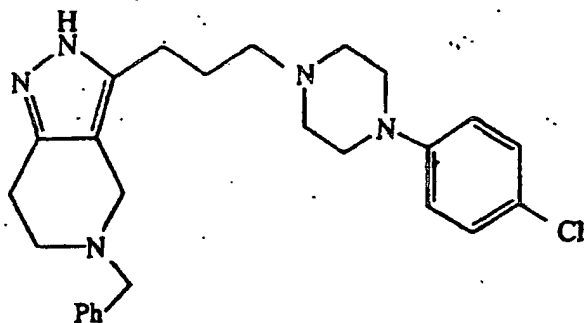
Beispiel 139



[0090] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 8 erhaltene 3-(5-Benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 5-Benzyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (2H, tt, $J = 7.7$ Hz), 2.46 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.55–2.67 (6H, m), 2.77 (4H, s), 3.12–3.20 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.82–6.98 (4H, m), 7.21–7.40 (5H, m).

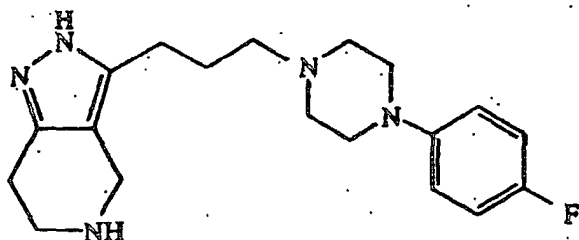
Beispiel 140



[0091] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 8 erhaltene 3-(5-Benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 5-Benzyl-3-(3-(4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (2H, tt, $J = 7.7$ Hz), 2.45 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.52–2.66 (6H, m), 2.76 (4H, s), 3.14–3.24 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.84 (2H, t, $J = 9$ Hz), 7.19 (2H, t, $J = 9$ Hz), 7.27–7.40 (5H, m).

Beispiel 141

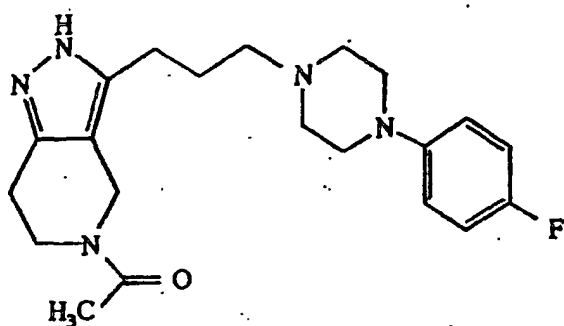


[0092] In Beispiel 139 erhaltenes 5-Benzyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (0,5 g) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und Raneynickel (0,2 g) wurde zum Ausführen einer katalytischen Reduktion zugesetzt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch Celite filtriert und das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin unterzogen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz), 2.45 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.55–2.66 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6$ Hz),

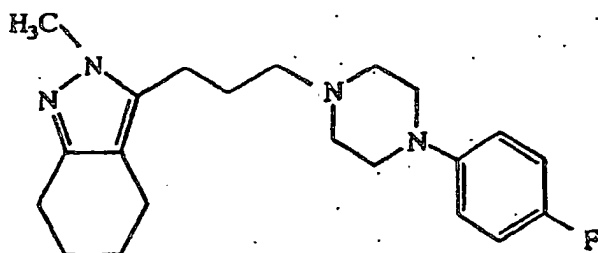
3.00–3.14 (6H, m), 3.16–3.23 (2H, s), 6.81–6.98 (4H, m).

Beispiel 142



[0093] In Beispiel 141 erhaltenes 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (0,3 g) wurde in einer Mischlösung von Chloroform (5 ml) und gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) gelöst und Acetylchlorid (0,3 ml) wurde tropfenweise unter Eiskühlung zugesetzt. Nach der tropfenweisen Zugabe wurde die Chloroformschicht verteilt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft und der erhaltene Rückstand wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 5-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin unterzogen.

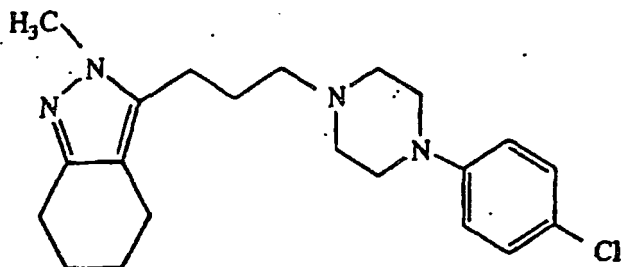
Beispiel 143



[0094] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 9 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-2H-indazol erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69–1.82 (6H, m), 2.37–2.45 (4H, m), 2.57–2.65 (8H, m), 3.10–3.14 (4H, m), 3.75 (3H, s), 6.83–6.99 (4H, m).

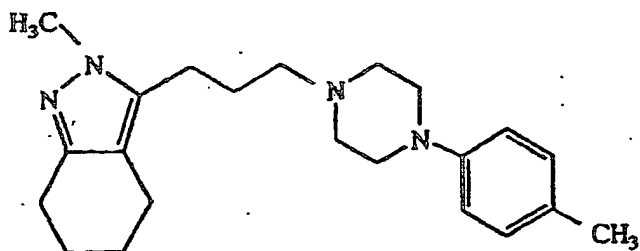
Beispiel 144



[0095] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 9 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-2H-indazol erhalten.

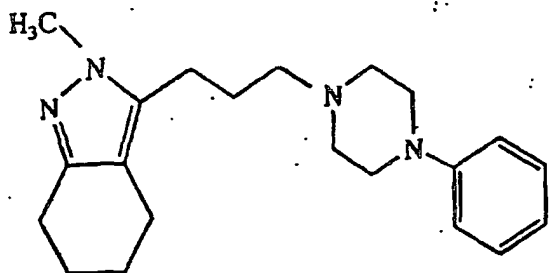
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (6H, m), 2.42 (4H, m), 2.56–2.65 (8H, m), 3.18 (4H, m), 3.76 (3 H, s), 6.83 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7$ Hz).

Beispiel 145



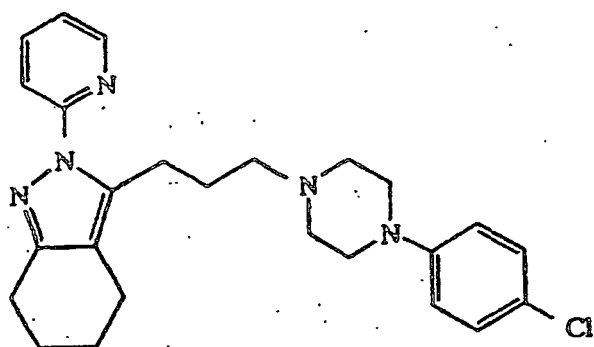
[0096] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 9 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Methylphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-3-(3-(4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2H-indazol erhalten.

Beispiel 146



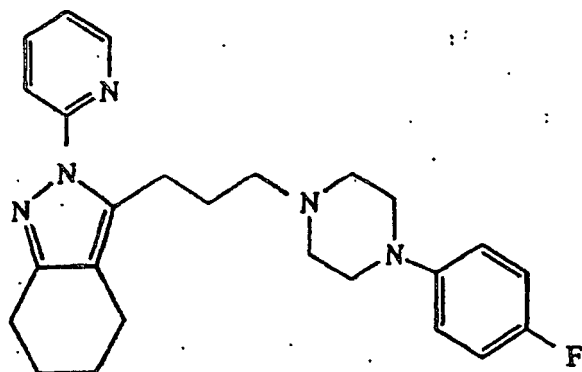
[0097] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 9 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-Phenylpiperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 4,5,6,7-Tetrahydro-2-methyl-3-(3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl)-2H-indazol erhalten.

Beispiel 147



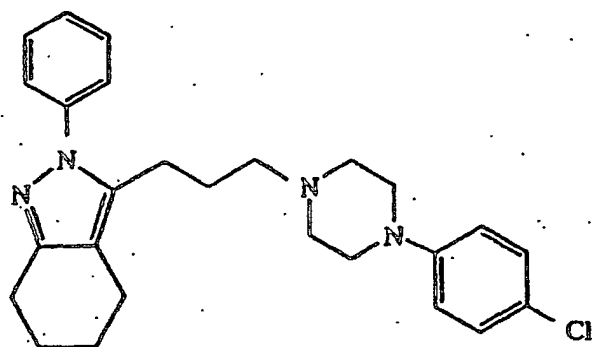
[0098] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 10 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-(2-pyridyl)-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-(2-pyridyl)-2H-indazol erhalten; Schmp. 101–103°C.

Beispiel 148



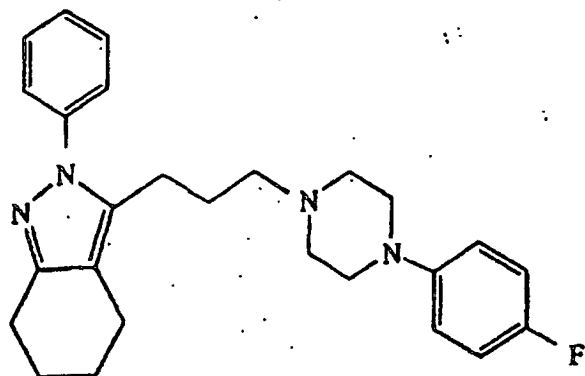
[0099] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 10 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-(2-pyridyl)-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-(2-pyridyl)-2H-indazol erhalten.

Beispiel 149



[0100] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 11 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-phenyl-2H-indazol erhalten; Schmp. 127–129°C.

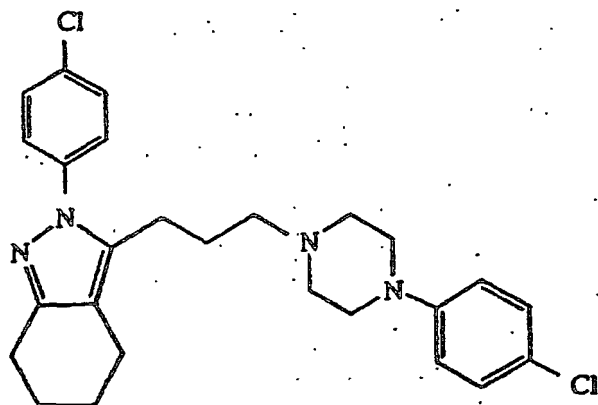
Beispiel 150



[0101] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 11 erhaltene 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-phenyl-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetra-

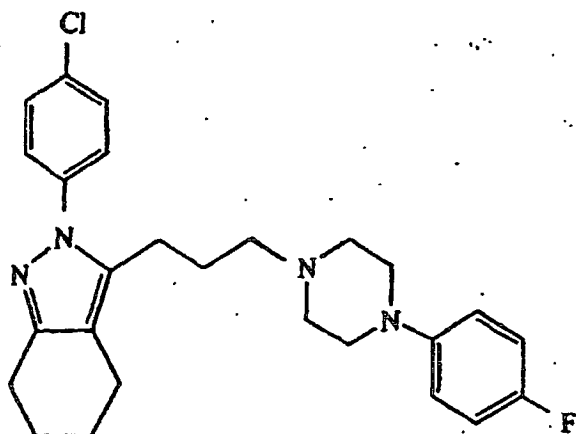
hydro-2-phenyl-2H-indazol erhalten.

Beispiel 151



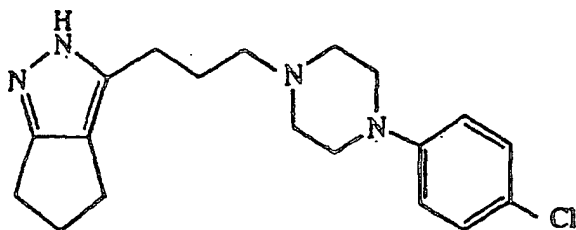
[0102] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 12 erhaltene 3-(2-(4-Chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3-(4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten; Schmp. 129–131°C.

Beispiel 152



[0103] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 12 erhaltene 3-(2-(4-Chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

Beispiel 183

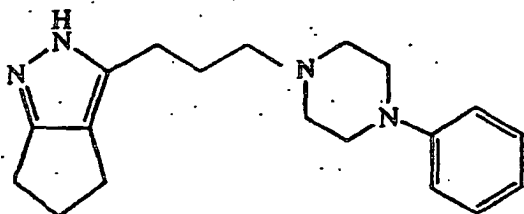


Hydrochlorid

[0104] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 4

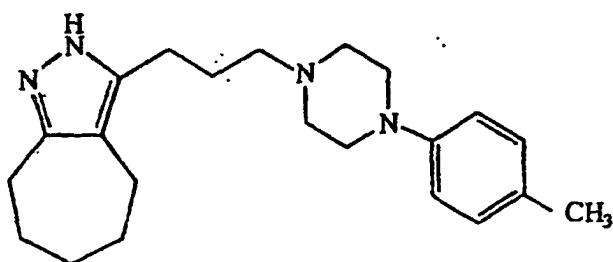
erhaltene 3-(2,4,5,6-Tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, und anschließend durch eine herkömmliche Behandlung mittels Salzsäure wurde 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazol-hydrochlorid erhalten; Schmp. 228–230°C.

Beispiel 184



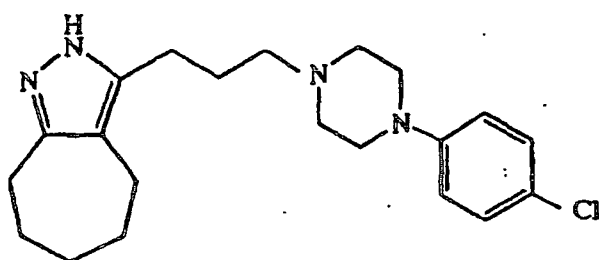
[0105] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 4 erhaltene 3-(2,4,5,6-Tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-Phenylpiperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,5,6-Tetrahydro-3-(3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl)cyclopentapyrazol erhalten.

Beispiel 185



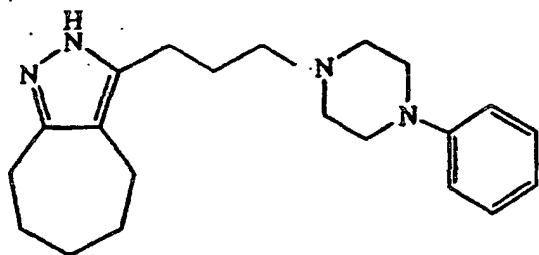
[0106] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 5 erhaltene 3-(2,4,5,6,7,8-Hexahydrocycloheptapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Methylphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(3-(4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)cycloheptapyrazol erhalten.

Beispiel 186



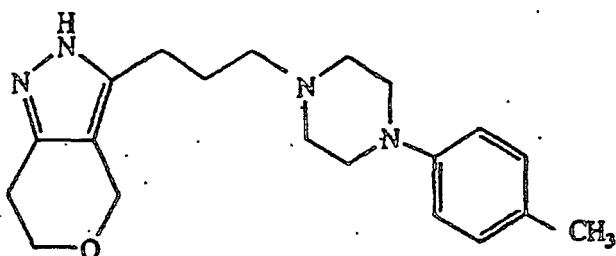
[0107] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 5 erhaltene 3-(2,4,5,6,7,8-Hexahydrocycloheptapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloheptapyrazol erhalten.

Beispiel 187



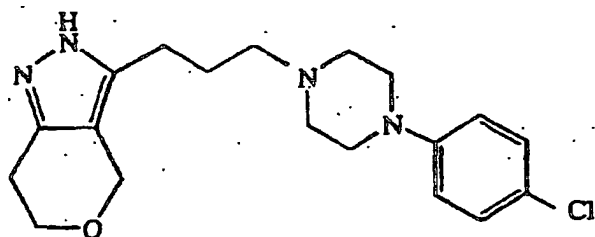
[0108] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 5 erhaltene 3-(2,4,5,6,7,8-Hexahydrocycloheptapyrazol-3-yl)propionsäure und 1-Phenylpiperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl)cycloheptapyrazol erhalten.

Beispiel 188



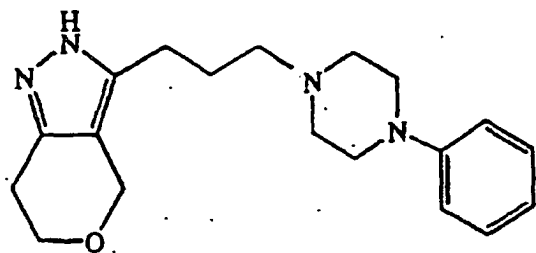
[0109] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 6 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Methylphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,6,7-Tetrahydro-3-(3-(4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 189



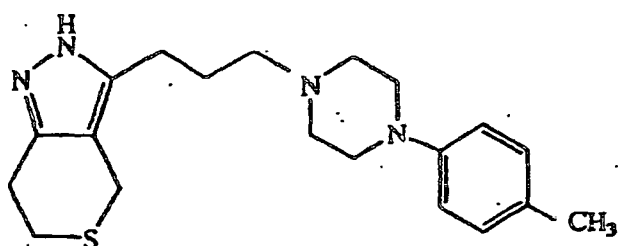
[0110] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 6 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 190



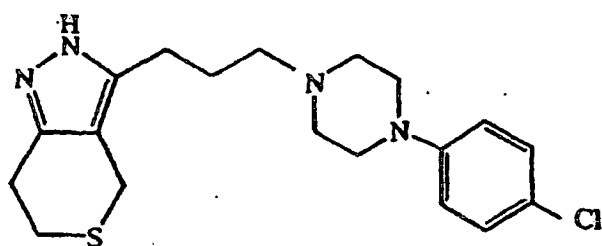
[0111] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 6 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-Phenylpiperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,6,7-Tetrahydro-3-(3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl)pyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 191



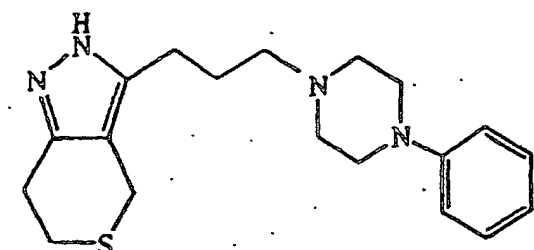
[0112] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 7 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Methylphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,6,7-Tetrahydro-3-(3-(4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)thiopyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 192



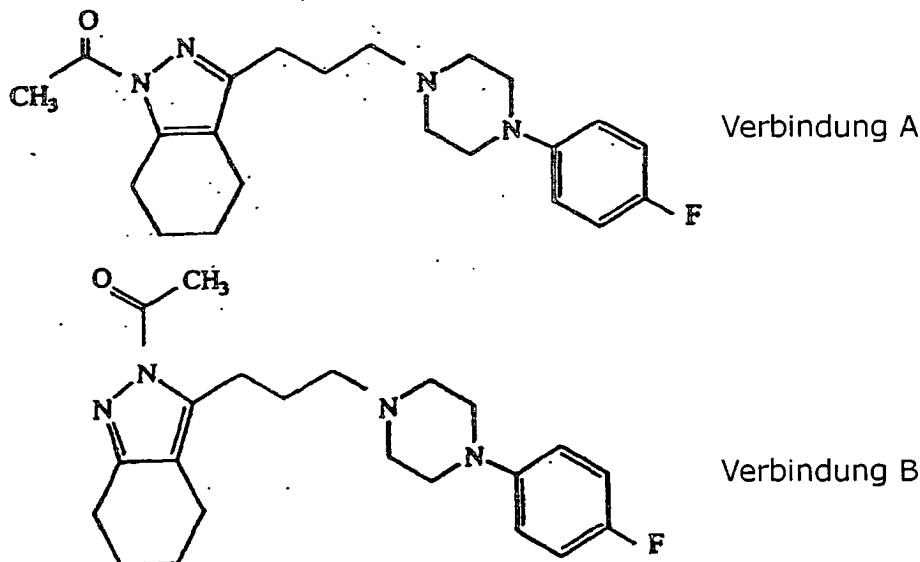
[0113] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 7 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-(4-Chlorphenyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 3-(3-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 193



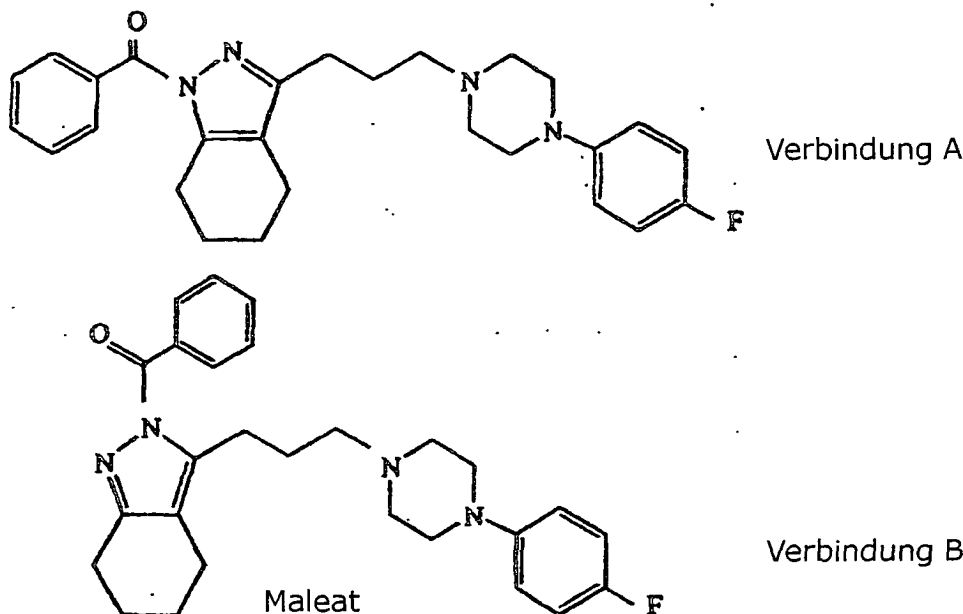
[0114] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 7 erhaltene 3-(2,4,6,7-Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl)propionsäure und 1-Phenylpiperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet werden, wird 2,4,6,7-Tetrahydro-3-(3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl)thiopyrano[4,3-c]pyrazol erhalten.

Beispiel 194



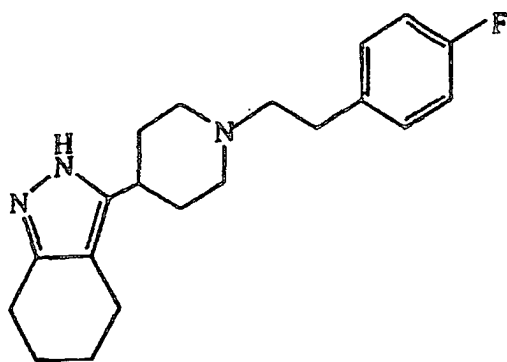
[0115] Einem Gemisch aus 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (3,1 g), Dimethylformamid (30 ml) und Triethylamin (2,5 ml) wurde tropfenweise Acetylchlorid (0,72 ml) unter Eiskühlung zugesetzt. Das Gemisch wurde so wie es war 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (200 ml) gegossen. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck unter Ergeben von 3,4 g öliger Substanz eingengt. Das Öl wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan:Ethylacetat = 1:2) unter Ergeben von 0,60 g 1-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (später eluierte Komponente (Verbindung A)) und 0,30 g 2-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (zuerst eluierte Komponente (Verbindung B)) unterzogen. 1-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (Verbindung A: Schmp. 60–61°C); 2-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (Verbindung B; Schmp. 104–106°C).

Beispiel 135



[0116] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 194, ausgenommen, daß Benzoylchlorid (1,2 ml) anstatt Acetylchlorid verwendet wurde, wurden 1,0 g 1-Benzoyl-3-(3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (später eluierte Komponente (Verbindung A)) und 0,45 g 2-Benzoyl-3-(3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (zuerst eluierte Komponente (Verbindung B)) erhalten. 1-Benzoyl-3-(3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (Verbindung A: Schmp. 71–72°C); 2-Benzoyl-3-(3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (Verbindung B: Schmp. als Maleat 147–148°C).

Beispiel 136



Dihydrochlorid-monohydrat

[0117] Aus Diisopropylamin (2,8 ml) und 1 M n-Butyllithium (11 ml) in Tetrahydrofuran (40 ml) hergestellte Lithiumdiisopropylamidlösung wurde auf –78°C gekühlt und es wurde Cyclohexanon (2,0 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei –78°C gerührt und aus N-tert-Butoxycarbonylisonipecotinsäure hergestelltes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-imidazocarbonylpiperidin (4,8 g) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde unter Ergeben von 3,8 g einer öligen Substanz unter verringertem Druck eingeeengt. Das Öl wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 20:1) unter Ergeben von 2-((1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)carbonyl)cyclohexanon unterzogen; Schmp. 71–72°C.

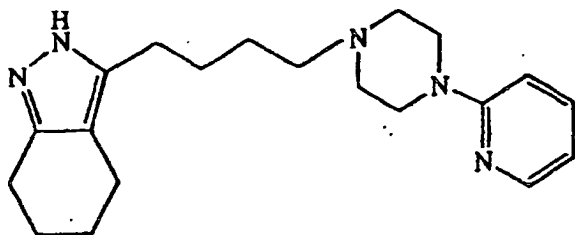
[0118] 2-((1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)carbonyl)cyclohexanon (1,0 g) wurde in Trifluoressigsäure (10 ml) gelöst und die Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mit wäßriger Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extra-

hiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck verdampft und dem erhaltenen Rückstand wurde Dimethylformamid (10 ml), 4-Fluorphenylessigsäure (0,5 g) und Triethylamin (0,9 ml) zugesetzt. Diethylcyanphosphat (0,5 ml) wurde tropfenweise in einem Eisbad unter Rühren des Gemischs zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Stunden weitergerührt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck verdampft und dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft. Einer Lösung (50 ml) des erhaltenen 2-((1-(2-(4-Fluorphenyl)acetyl)piperidin-4-yl)carbonyl)cyclohexanons in Ethanol wurde Hydrazinhydrat (0,2 g) zugesetzt und das Gemisch wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft und der erhaltene Rückstand wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 3-(1-(2-(4-Fluorphenyl)acetyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol unterzogen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45–1.98 (8H, m), 2.39 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.63–2.91 (2H, m), 3.14 (2H, d, t, $J = 3.13$ Hz), 3.72 (2H, s), 3.94 (1H, d, $J = 14$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 14$ Hz) 6.93–7.06 (2H, m), 7.18–7.30 (2H, m).

[0119] Einer Lösung des erhaltenen 3-(1-(2-(4-Fluorphenyl)acetyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazols in Tetrahydrofuran wurde Lithiumaluminiumhydrid unter Eiskühlen und Rühren zugesetzt und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser – Tetrahydrofuran behandelt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie unter Ergeben von 3-(1-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-dihydrochlorid-monohydrat unterzogen; Schmp. 143–145°C.

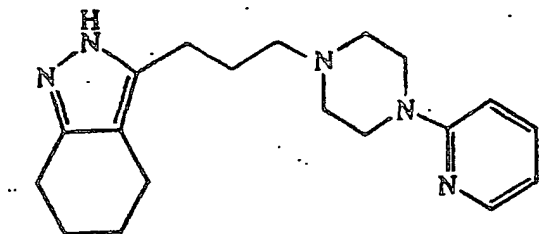
Beispiel 198



[0120] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 3 erhaltene 4-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)-n-buttersäure und 1-(2-Pyridyl)piperazin anstatt in Ausgangsmaterial-Synthesebeispiel 1 erhaltener 3-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-3-yl)propionsäure und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurden, wurde 3-(4-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl)butyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55–1.80 (8H, m), 2.34–2.44 (4H, m), 2.52–2.64 (8H, m), 3.53–3.57 (4H, m), 6.58–6.65 (2H, m), 7.43–7.49 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz).

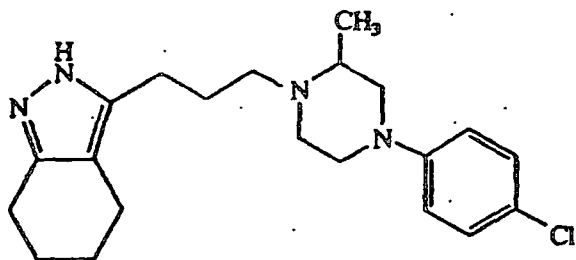
Beispiel 199



[0121] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2-Pyridyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2-Pyridyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.92 (6H, m), 2.40–2.48 (4H, m), 2.56–2.72 (8H, m), 3.55–3.59 (4H, m), 6.59–6.65 (2H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz).

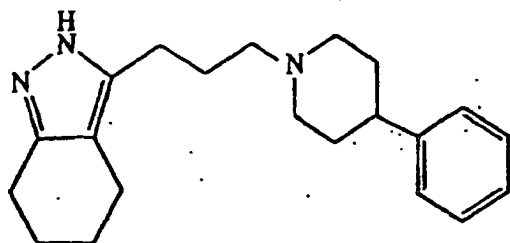
Beispiel 200



[0122] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)-2-methylpiperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, d, J = 6 Hz), 1.68–1.94 (6H, m), 2.30–2.56 (6H, m), 2.58–2.73 (5H, m), 2.79–2.89 (1H, m), 3.10–3.23 (2H, m), 3.78–3.88 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9 Hz).

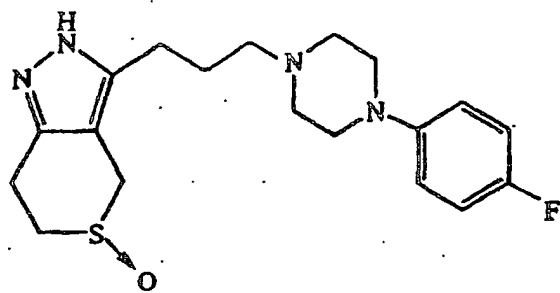
Beispiel 201



[0123] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 4-Phenylpiperidin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-Phenylpiperidin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

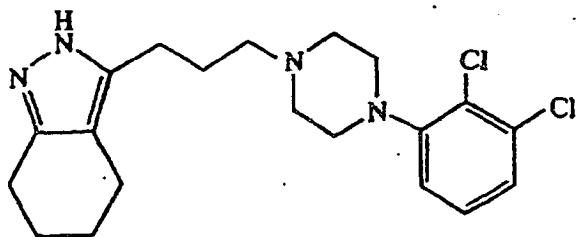
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69–1.92 (10H, m), 1.98–2.13 (2H, m), 2.40–2.52 (5H, m), 2.61–2.71 (4H, m), 3.02–3.24 (2H, m), 7.14–7.34 (5H, m).

Beispiel 202



[0124] In Beispiel 138 erhaltenes 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol (0,5 g) wurde in Ameisensäure (5 ml) gelöst und 30%iges Wasserstoffperoxid (0,27 ml) wurde tropfenweise unter Eiskühlen zugesetzt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei höchstens 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung eingedampft und unter Ergeben von 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydrothiopyrano[4,3-c]pyrazol-5-oxid aus Isopropylalkohol-Isopropylether (1:2) umkristallisiert; Schmp. 140–142°C.

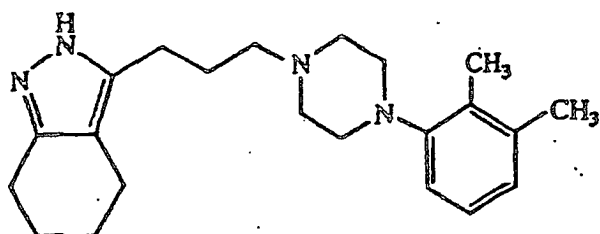
Beispiel 203



[0125] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 3-(3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.95 (6H, m), 2.43 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.51 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.56–2.77 (8H, m), 3.02–3.16 (4H, m), 6.92–6.99 (1H, m), 7.08–7.17 (2H, m).

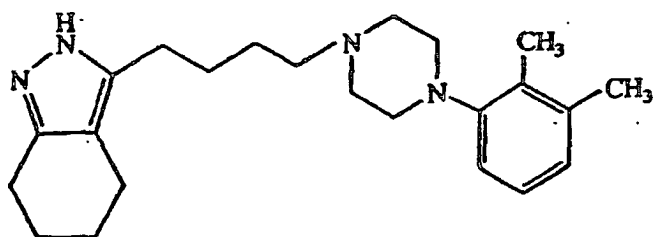
Beispiel 204



[0126] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 102, ausgenommen, daß 1-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin anstatt 4-(4-Chlorphenyl)piperidin verwendet wurde, wurde 4,5,6,7-Tetrahydro-3-(3-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.92 (6H, m), 2.21 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.55–2.76 (8H, m), 2.89–3.02 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6.93 (1H, d).

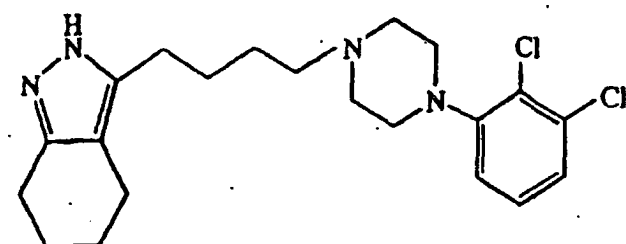
Beispiel 205



[0127] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 133, ausgenommen, daß 1-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin anstatt 1-(4-Fluorphenyl)piperazin verwendet wurde, wurde 3-(4-(4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl)butyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56–1.83 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41–2.46 (4H, m), 2.57–2.64 (8H, m), 2.90–2.94 (4H, m), 6.90 (2H, t, $J =$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 8$ Hz).

Beispiel 206



[0128] Auf dieselbe Weise wie in Beispiel 133, ausgenommen, daß 1-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin anstatt 1-(4-Fluorphenyl)piperazin verwendet wurde, wurde 3-(4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53–1.88 (8H, m), 2.41–2.47 (4H, m), 2.57–2.65 (8H, m), 3.07–3.10 (4H, m), 6.96 (1H, dd, J = 3.6 Hz), 7.13–7.15 (2H, m).

Formulierungsbeispiel 1

[0129] Die erfinderische Verbindung (0,5 Teile), Lactose (25 Teile), kristalline Cellulose (35 Teile) und Maisstärke (3 Teile) wurden gründlich vermischt und mit einem aus Maisstärke (2 Teile) hergestellten Bindemittel gut verknetet. Das verknetete Produkt wurde durch ein 16-Mesh-Sieb geführt, im Ofen bei 50°C getrocknet und durch ein 24-Mesh-Sieb geführt. Das so erhaltene verknetete Produkt, Maisstärke (8 Teile), kristalline Cellulose (11 Teile) und Talk (9 Teile) wurden gründlich gemischt und unter Ergeben 0,5 mg aktiven Bestandteil je Tablette enthaltender Tabletten verpreßt.

Formulierungsbeispiel 2

[0130] Die erfinderische Verbindung (1,0 mg) und Natriumchlorid (9,0 mg) werden in injizierbarem Wasser gelöst und die Lösung wird zur Pyrogenentfernung filtriert. Das Filtrat wird aseptisch in Ampullen gefüllt und sterilisiert, was vom Zuschmelzen der Ampullen unter Ergeben 1,0 mg aktiven Bestandteil enthaltender Injektionen gefolgt wird.

[0131] Die überlegene pharmakologische Aktivität der Verbindung der Formel (I) wurde durch die folgende Reihe von Rezeptorbindungstests, die Anti-Methamphetaminwirkung, Katalepsieinduktion und supprimierende Wirkung auf die Neurotoxizität durch MK-801 ermittelt.

Versuchsbeispiel 1: Affinität zum D₄-Rezeptor, ³H-Spiperonbindung

[0132] Die D₄-Rezeptorexpressionszellmembranprobe und ³H-Spiperon wurden 2 Stunden bei 27°C in Gegenwart einer Testverbindung inkubiert. Unmittelbar nach Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch ein Whatman GF/B-Filter (Warenzeichen) saugfiltriert und die Radioaktivität auf dem Filter wurde auf einem Flüssigszintillationszähler bestimmt. Das Ausmaß des nicht-spezifischen Bindens wurde in Gegenwart von 10 µM Haloperidol bestimmt. Die zum Hemmen um 50% notwendige Konzentration der Testverbindung (IC₅₀) wurde aus der nichtlinearen Regressionskurve berechnet, auf deren Grundlage die Hemmkonstante (Ki-Wert) bestimmt wurde.

Versuchsbeispiel 2: Affinität zum D₂-Rezeptor, ³H-Spiperonbindung

[0133] Die Präparation einer rohen synaptischen Membran und der Bindungstest folgte dem Verfahren von I. Creese et al., European Journal of Pharmacology, Bd. 46, S. 377 (1977). Die rohe synaptische Membran wurde aus dem kältekonservierten Corpus striatum von Ratten präpariert und die Membranprobe und ³H-Spiperon wurden 20 Minuten bei 37°C in Gegenwart einer Testverbindung umgesetzt. Unmittelbar nach dem Abschluß der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch ein Whatman GF/B-Filter (Warenzeichen) saugfiltriert und die Radioaktivität auf dem Filter wurde auf einem Flüssigszintillationszähler bestimmt. Das Ausmaß des nicht-spezifischen Bindens wurde in Gegenwart von 100 µM (+)-Sulpirid bestimmt. Die zum Hemmen um 50% notwendige Konzentration der Testverbindung (IC₅₀) wurde aus der nichtlinearen Regressionskurve berechnet, auf deren Grundlage die Hemmkonstante (Ki-Wert) bestimmt wurde.

[0134] Als Ergebnis der Versuchsbeispiele 1 und 2 zeigte die erfinderische Verbindung einen Ki-Wert für den D₄-Rezeptor von 0,01–10 nM, wogegen er für den D₂-Rezeptor mindestens 10 nM war. Daher wurde von der erfinderischen Verbindung bestätigt, daß sie eine stärkere Affinität zum D₄-Rezeptor als zum D₂-Rezeptor aufwies. Im Gegensatz dazu zeigte Dapirazol für den D₄-Rezeptor oder D₂-Rezeptor kaum eine Affinität.

Versuchsbeispiel 3: Affinität für den 5-HT₂-Rezeptor

[0135] Ein spezieller Serotonin-2-(5-HT₂)-Rezeptorbindungstest folgte dem Verfahren von Mol. Pharmacol., Bd. 21, S. 301 (1981).

[0136] Eine rohe Synaptosomenfraktion wurde aus dem Hippocampus 9–10 Wochen alter Wistar-Ratten abgetrennt und zu dem Versuch in 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7,7) suspendiert. Die Testverbindung in mehreren

Konzentrationen und tritiiertes Ketanserin (Endkonzentration 0,2 nM) wurden der Synaptosomensuspension zugesetzt und jedes Gemisch wurde 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wurde das Gemisch durch ein Whatman GF/B-Glasfilter (Warenzeichen) saugfiltriert. Das Filter wurde mit 50 nM Tris-HCl-Puffer (pH 7,7) gewaschen und die Radioaktivität auf dem Filter wurde durch einen Flüssigszintillationszähler gemessen. Das nicht-spezifische Binden wurde in Gegenwart von 10^5 Mianserin bestimmt. Die zum Hemmen um 50% notwendige Konzentration (IC_{50}) wurde aus einer graphischen Darstellung berechnet und die Hemmkonstante (Ki-Wert) wurde berechnet.

[0137] Als Ergebnis zeigte die erfinderische Verbindung eine starke Affinität von 0,01–50 nM für den 5-HT₂-Rezeptor.

Versuchsbeispiel 4: Bestimmung der Maus-anti-Methamphetaminwirkung (Hauptwirkung)

[0138] Männliche ddY-Mäuse (20–30 g, 4 Wochen alt, 15 Mäuse je Gruppe) wurden zu dem Versuch verwendet. Eine Testverbindung wurde den Mäusen oral verabfolgt und eine Stunde später wurde eine wässrige Lösung von Methamphetamin (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1 mg/kg) in physiologischer Kochsalzlösung subkutan verabfolgt. Unmittelbar danach wurden die Mäuse in ein Meßgerät gesetzt, das mit einem Paar Infrarotstrahlen ausgerüstet war und ein Innenmaß von 25 × 15 × 14 (Höhe) cm aufwies. Die Anzahl der Kreuzungen der Infrarotstrahlen in 30 Minuten von 10 Minuten bis 40 Minuten nach Beobachtungsbeginn wurde als Index zum Aufzeigen einer durch Methamphetamin geförderten Bewegung verwendet und die supprimierende Wirkung des ED₅₀-Werts der Testverbindung wurde berechnet.

[0139] Im Ergebnis zeigte die erfinderische Verbindung eine durch einen ED₅₀-Wert von höchstens 1,0 mg/kg (p. o.) ausgedrückte starke Aktivität.

Versuchsbeispiel 5: Bestimmung der Katalepsieinduktion (Nebenwirkungen)

[0140] Männliche ddY-Mäuse (20–30 g, 4 Wochen alt, 8 Mäuse je Gruppe) wurden zu dem Versuch verwendet. Eine Testverbindung wurde den Mäusen verabfolgt und 1, 3, 5 und 7 Stunden später wurde die Zeit (Katalepsiezeit) bis zu einem Höchstwert von 30 Sekunden gemessen, währenddessen die Vordergliedmaßen auf einen Stab gestellt waren, der in einer Höhe von 4 cm in horizontaler Richtung befestigt war und die Körperposition wurde in einem Winkel von etwa 45 Grad gehalten. Die Stärke der Katalepsieinduktion der Testverbindung wurde durch Addieren der Katalepsiezeiten an 4 Bestimmungspunkten bei jeder Dosis (wobei der Gesamtwert ein Summenwert ist) und Berechnen der ED_{10s} durch Regression zu der Dosis, die die Durchschnittszeit 10 Sekunden werden ließ, ermittelt.

[0141] Im Ergebnis war die ED_{10s} der erfinderischen Verbindung mindestens 20 mg/kg, was eine schwache Katalepsieinduktion anzeigt.

Versuchsbeispiel 6: Unterdrückende Wirkung auf die Neurotoxizität durch MK-801

[0142] Weibliche SD-Ratten (200–300 g, 9–12 Wochen alt) wurden zu dem Test verwendet. Eine wässrige Lösung der Testverbindung (0,1 ml/kg) wurde intraperitoneal verabfolgt und eine wässrige Lösung von (+)-MK-801 (0,5 mg/kg, 0,1 ml/kg, Research Biochemicals International, Natick, MA, USA) wurde 15 Minuten später subkutan verabfolgt. 4 Stunden nach der Verabfolgung von MK-801 wurden die Ratten mit Pentobarbital betäubt. Eine Injektionsnadel wurde in die linke Ventrikel der Ratten eingeführt und die linke Auricula wurde eröffnet. Nach dem Ausbluten durch Perfusion mit physiologischer Kochsalzlösung (ca. 100 ml) wurden die Ratten unter Perfusion mit 4% Paraformaldehyd – 1,5% Glutaraldehyd – 0,1 M Phosphatpuffer (ca. 400–500 ml) fixiert. Der Kopf wurde eröffnet und das Gehirn wurde entnommen. Ein Teil einschließlich des hinteren Gyrus cinguli wurde herausgeschnitten und in das Fixiermittel zur Nachfixierung gelegt. Nach der Paraffineinbettung wurde ein dünner Schnitt (3 µm) hergestellt und mit Hämatoxylin und Eosin angefärbt. Nach dem Entwässern und Abdecken wurde der Objektträger mit einem Lichtmikroskop betrachtet.

[0143] Als Testergebnis wurde von der erfinderischen Verbindung gefunden, daß sie die Neurotoxizität (Zellvakuolosierung) des hinteren Gyrus cinguli, die bei der Verabfolgung des NMDA-Rezeptor-antagonistischen Wirkstoffs MK-801 beobachtet wird, unterdrückt. Die Testergebnisse machen deutlich, daß die erfinderische Verbindung die Verschlechterung der NMDA-Rezeptorfunktion verbessert.

Versuchsbeispiel 7: Akute Toxizität

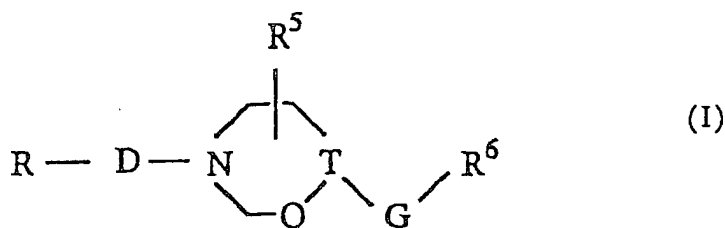
[0144] Die erfinderische Verbindung (100 mg/kg) wurde oral an 4 weibliche SD-Ratten (5 Wochen alt) verabfolgt, aber es wurde kein Tod beobachtet.

[0145] Die erfinderische kondensierte heterocyclische Verbindung, ein optisches Isomer davon und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zeigen sowohl eine starke Blockadewirkung auf den D₄-Rezeptor und 5-HT₂-Rezeptor als auch eine Blockade der NMDA-Rezeptorunterfunktion. Außerdem besitzt die erfinderische Verbindung eine pharmakologische Wirkung wie etwa Anti-Methamphetaminwirkung, die als Antipsychotikum notwendig ist, sowie eine starke unterdrückende Wirkung auf die durch MK-801 ausgelöste Neurotoxizität. Zum anderen wurde gefunden, daß das Auslösen einer Katalepsie bei Mäusen, das ein Index für extrapyramidale Nebenwirkungen ist, extrem schwach ist. Die Ergebnisse zeigen eine starke Abtrennung der Hauptwirkung von den Nebenwirkungen der erfinderischen Verbindung.

[0146] Aus den vorangehenden Ergebnissen ist deutlich, daß die erfinderischen Verbindungen brauchbare Antipsychotika darstellen können, die nicht nur gegen positive Symptome, die sich auf Halluzinieren und Wahn konzentrieren, die für den Akutzustand von Schizophrenie kennzeichnend sind, sondern auch gegen negative Symptome einer Apathie, Abulie und Autismus wirksam sind. Von ihnen wird erwartet, daß sie hochsichere Antipsychotika sind, die mit weniger Nebenwirkungen wie etwa extrapyramidalen Symptomen und endokriner Störung verbunden sind, die beobachtet werden, wenn herkömmliche Antipsychotika mit D₂-Rezeptorblockadewirkung verabreicht werden. Somit können die erfinderischen Verbindungen als Therapeutika für Krankheiten wie etwa Schizophrenie verwendet werden.

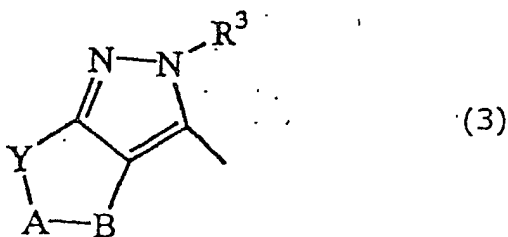
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



wobei

R eine Gruppe mit der folgenden Formel (3)



ist, wobei

Y ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1a} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1a} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, Hydroxy, ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy, Amino oder ein aus Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino und Dipropylamino ausgewähltes Alkylamino ist, A fehlt oder ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, SO, SO₂ oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Methyl-2-phenylethyl, 3-Methyl-3-phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Chlorphenyl)ethyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 2-Methyl-2-(4-chlorphenyl)ethyl und 3-Methyl-3-(4-chlorphenyl)propyl ausgewähltes Aralkyl oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1b} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1b} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, Hydroxy, ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isop-

ropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy, Amino, ein aus Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino und Dipropylamino ausgewähltes Alkylamino ist, und

R³ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl oder ein aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewähltes Aryl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH-, CH₂-N-, (CH₂)₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder ein Carbonyl ist,

R⁵ Wasserstoff oder ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ist, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei in Formel (I)

R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1a} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1a} ein Alkyl ist, das aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewählt ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 2-Methyl-2-phenylethyl, 3-Methyl-3-phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Chlorphenyl)ethyl, 3-(4-Chlorphenyl)propyl, 2-Methyl-2-(4-chlorphenyl)ethyl und 3-Methyl-3-(4-chlorphenyl)propyl ausgewähltes Aralkyl oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes C₁-C₄-Alkylen ist, das gegebenenfalls einen Substituenten R^{1b} an einer optionalen Position hat, wobei R^{1b} ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist, und

R³ Wasserstoff, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl oder ein aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewähltes Aryl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH-, CH₂-N-, (CH₂)₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy,

Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ist, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei in Formel (I)

R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y ein lineares Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

R³ Wasserstoff, ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ist, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei in Formel (I)

R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y Ethylen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

R³ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

D fehlt oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-C(R⁴)-Bindung ist, wobei R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, ein aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl, Hexadecyl und Octadecyl ausgewähltes Alkyl oder ein aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewähltes Alkoxy oder CH=C ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und

R⁶ ein Aryl, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ein Heteroaryl, das aus Pyridyl, Furyl, Thienyl und Pyrimidinyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist, der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), oder ein kondensiertes Heteroaryl, das aus 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Indol-3-yl, Benzo[b]furan-3-yl und Benzo[b]thiophen-3-yl ausgewählt ist, das gegebenenfalls durch (einen) Substituenten substituiert ist (sind), der (die) aus einem Halogen, Trifluormethyl, einem aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ausgewählten Alkyl, einem aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy und Octyloxy ausgewählten Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Methylamino und Dimethylamino ausgewählt ist (sind), ist, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei in Formel (I)

R eine Gruppe mit der Formel (3) ist,

wobei

Y Ethylen ist,

A fehlt oder ein Sauerstoffatom oder N-R⁷ ist, wobei R⁷ Wasserstoff oder ein aus Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl und Benzylcarbonyl ausgewähltes Acyl ist,

B ein lineares Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

R³ Wasserstoff oder Methyl ist,

D Trimethylen ist,

Q-T eine CH₂-N-, CH₂-CH- oder CH=C-Bindung ist,

G fehlt,

R⁵ Wasserstoff ist und

R⁶ ein Aryl ist, das aus Phenyl, Naphthyl und 2-Indenyl ausgewählt ist, das gegebenenfalls ein Halogen oder ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen hat,

ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um ein Element handelt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den folgenden Verbindungen besteht:

3-(3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

3-(3-(4-(4-Methylphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

3-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol,

3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol,

3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin und

5-Acetyl-3-(3-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin,

oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend die Verbindung nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 6, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und ein pharmazeutisch annehmbares Additiv.

8. Medikament, umfassend die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, ein optisches Isomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

9. Medikament nach Anspruch 8, bei dem es sich um ein Antipsychotikum handelt.

10. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um 3-(3-(4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen