



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 05 519 T2 2006.11.23

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 549 639 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 05 519.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP03/11174

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 757 936.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/031181

(86) PCT-Anmeldetag: 06.10.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.04.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.07.2005

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 24.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.11.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0223226 07.10.2002 GB

0223236 07.10.2002 GB

0314627 23.06.2003 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(72) Erfinder:

FORBES, Thomson GlaxoSmithKline, Ian, Harlow,  
Essex CM19 5AW, GB; GRIBBLE, Derrick  
GlaxoSmithKline, Andrew, Harlow, Essex CM19  
5AW, GB; LIGHTFOOT, P. GlaxoSmithKline,  
Andrew, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; PAYNE, H.  
GlaxoSmithKline, Andrew, Harlow, Essex CM19  
5AW, GB

(54) Bezeichnung: SULFONAMIDDERIVATE ALS ANTIPSYCHOTISCHE MITTEL

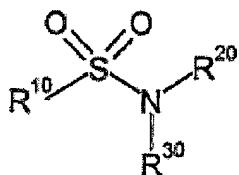
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, 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**

**[0001]** Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung zur Herstellung eines therapeutischen Medikaments, insbesondere als antipsychotische Mittel.

**[0002]** Das US-Patent 5,684,195 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonamiden der Formel



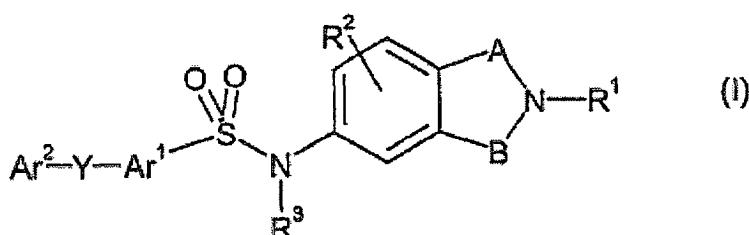
wobei R<sup>10</sup> unter anderem einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest darstellt, R<sup>20</sup> unter anderem Tetrahydroisochinolinyl darstellt und R<sup>30</sup> unter anderem Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt. In US 5,684,195 wird beschrieben, dass Sulfonamide im Allgemeinen bei der Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen breite Verwendung finden, und auch in Arzneimitteln wie, unter anderem, Diuretika, Hypoglykämika und Antimalariamitteln enthalten sind.

**[0003]** DE 100 53 799 und WO 01132646 offenbaren eine Reihe von bicyclischen Sulfonamidderivaten als 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor-Antagonisten, von denen beansprucht wird, dass sie bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems von Nutzen sind.

**[0004]** WO 01/45694 offenbart eine Reihe von Sulfonamidderivaten als Urotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, von denen beansprucht wird, dass sie bei der Behandlung eines Zustands, der die Modulation eines Dopaminrezeptors benötigt, von Nutzen sind.

**[0005]** EP 0 007 070 offenbart eine Reihe von Tetrahydrobenzazepinderivaten als Dopaminrezeptor-Blocker, von denen beansprucht wird, dass sie als antipsychotische und antiemetische Mittel von Nutzen sind.

**[0006]** Gemäß der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I):



wobei

A und B die Reste -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- darstellen;

R<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclrest darstellt;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt;

Ar<sup>1</sup> einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt;

Ar<sup>2</sup> einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt;

Y eine Bindung, -O-, -C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>X-, -XCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>CO- oder -CONR<sup>8</sup>- darstellt;

X Sauerstoff, Schwefel, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- darstellt;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder, zusammen mit dem Stickstoff oder anderen Atomen, an die sie gebunden sind, einen Azacycloalkyrring oder einen Oxo-substituierten Azacycloalkyrring bilden;

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Fluor darstellen;

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt;

m und n unabhängig eine ganze Zahl, ausgewählt aus 1 und 2, darstellen;

p unabhängig eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1, 2 und 3, darstellt; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat oder pharmazeutisch verträgliches Derivat davon bereitgestellt.

**[0007]** Bei einer ersten Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der vorstehend definierten Formel (I) mit der Maßgabe, dass, wenn m 1 darstellt und n 2 darstellt oder m 2 darstellt und n 1 darstellt und R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy darstellt, Y nicht eine Bindung ist, bereitgestellt.

**[0008]** Selbstverständlich umfasst die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von bestimmten und bevorzugten vorstehend beschriebenen Gruppen.

**[0009]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Alkyl“, sowohl allein stehend als auch als Teil einer anderen Gruppe, unverzweigte oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Beispielsweise bedeutet C<sub>1-6</sub>-Alkyl ein unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit wenigstens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele von „Alkyl“, wie es hier verwendet wird, umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Isobutyl, Isopropyl, t-Butyl und 1,1-Dimethylpropyl.

**[0010]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Alkoxy“ einen unverzweigten oder verzweigten Alkoxyrest mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Beispielsweise bedeutet C<sub>1-6</sub>-Alkoxy einen unverzweigten oder verzweigten Alkoxyrest mit wenigstens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele von „Alkoxy“, wie es hier verwendet wird, umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Prop-2-oxy, Butoxy, But-2-oxy, 2-Methylprop-1-oxy, 2-Methylprop-2-oxy, Pentoxy und Hexyloxy.

**[0011]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Cycloalkyl“ einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffring mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Beispielsweise bedeutet C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl einen nicht-aromatischen Ring mit wenigstens drei und höchstens sieben Kohlenstoff-Ringatomen. Beispiele von „Cycloalkyl“, wie es hier verwendet wird, umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Ein C<sub>6-7</sub>-Cycloalkylrest ist bevorzugt.

**[0012]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Halogen“ die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugte Halogene sind Fluor, Chlor und Brom.

**[0013]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Aryl“ einen Phenyl- oder einen Naphthylring.

**[0014]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Heteroaryl“ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring oder ein kondensiertes bicyclisches heteroaromatisches Ringsystem.

**[0015]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Heterocycl“ einen 3- bis 7-gliedrigen monocyclischen gesättigten Ring mit wenigstens einem Heteroatom, das unabhängig aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist. Beispiele von geeigneten heterocyclischen Ringen umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Piperidin und Morphinol.

**[0016]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „5- oder 6-gliedriger heterocyclischer aromatischer Ring“ einen monocyclischen ungesättigten Ring mit mindestens einem Heteroatom, das unabhängig aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist. Beispiele von geeigneten 5- und 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ringen umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Triazolyl, Triazinyl, Pyridazyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl und Isoxazolyl.

**[0017]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „kondensiertes bicyclisches heteroaromatisches Ringsystem“ ein Ringsystem, das einen sechsgliedrigen ungesättigten Ring und einen 5- oder 6-gliedrigen ungesättigten Ring miteinander kondensiert umfasst, wobei das Ringsystem wenigstens ein Heteroatom, das unabhängig aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, enthält. Beispiele von geeigneten kondensierten bicyclischen heteroaromatischen Ringsystemen umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Indolyl, Indolinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Chinolyl, Isochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Indanyl und Tetrahydronaphthyl.

**[0018]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Azacycloalkyrling“ einen 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen gesättigten Ring mit einem Stickstoffatom. Beispiele von geeigneten Azacycloalkyrlingen sind Azetidin,

Pyrrolidin, Piperidin und Azepin.

**[0019]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Oxo-substituierter Azacycloalkyrling“ einen wie vorstehend definierten Azacycloalkyrling, der mit einer Oxogruppe substituiert ist. Beispiele von geeigneten Oxo-substituierten Azacycloalkyrlingen umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, Azetidinon, Pyrrolidinon, Piperidinon und Azepinon.

**[0020]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „gegebenenfalls substituiert“ eine wahlweise Substitution mit dem angegebenen Substituenten oder den angegebenen Substituenten, wobei, wenn nicht anders angegeben, Mehrfachsubstitutionen erlaubt sind.

**[0021]** In der Beschreibung und den anhängenden Ansprüchen bedeutet das Wort „umfassen“, sowie Variationen wie „umfasst“ und „umfassend“, sofern es aus dem Zusammenhang nicht anders hervorgeht, durchgehend das Einschließen einer angegebenen ganzen Zahl oder eines angegebenen Schrittes oder einer angegebenen Gruppe von ganzen Zahlen, nicht jedoch das Ausschließen einer anderen ganzen Zahl oder einem Schritt oder einer Gruppe von ganzen Zahlen oder Schritten.

**[0022]** Wie hier verwendet, umfasst „pharmazeutisch verträgliches Derivat“ jedes pharmazeutisch verträgliche Salz, Solvat, Ester oder Salz eines solchen Esters einer Verbindung der Formel (I), das bei Verabreichung an den Empfänger fähig ist, eine Verbindung der Formel (I) oder einen aktiven Metaboliten oder Rest davon (direkt oder indirekt) bereitzustellen.

**[0023]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „Solvat“ einen Komplex mit veränderlicher Stöchiometrie, der von einem gelösten Stoff (bei dieser Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon) und einem Lösungsmittel gebildet ist. Solche Lösungsmittel zum Zweck der Erfindung dürfen die biologische Wirkung des gelösten Stoffs nicht stören. Beispiele von geeigneten Lösungsmitteln umfassen Wasser, Methanol, Ethanol und Essigsäure. Am stärksten bevorzugt handelt es sich bei dem verwendeten Lösungsmittel um Wasser, wobei das Solvat dann auch als Hydrat bezeichnet werden kann.

**[0024]** Es ist selbstverständlich, dass bei der Verwendung in der Medizin die Salze der Formel (I) pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze werden dem Fachmann nahe liegen und umfassen beispielsweise Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure; und mit organischen Säuren, wie z. B. Bernsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure, Benzoësäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und Naphthalinsulfonsäure. Andere Salze, die nicht pharmazeutisch verträglich sind, wie z. B. Oxalate, können beispielsweise bei der Isolierung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden und sind im Umfang dieser Erfindung eingeschlossen. Solvate und Hydrate der Verbindungen der Formel (I) sind ebenfalls im Umfang der Erfindung eingeschlossen.

**[0025]** Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze mit einem oder mehreren Äquivalenten der Säure bilden. Die vorliegende Erfindung umfasst in ihrem Umfang alle möglichen stöchiometrischen und nicht-stöchiometrischen Formen davon.

**[0026]** Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorliegen (beispielsweise können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten). Die einzelnen Stereoisomere (Enantiomere und Diastereomere) und deren Gemische sind im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die einzelnen Isomere der Verbindungen der Formel (I) als Gemische mit Isomeren davon, bei denen eines oder mehrere chirale Zentren invertiert sind. Ebenso ist es selbstverständlich, dass Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen, die sich von der in der Formel gezeigten unterscheiden, vorliegen können und dass diese ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst sind.

**[0027]** Vorzugsweise stellt R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl dar. Stärker bevorzugt stellt R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl dar. Noch stärker bevorzugt stellt R<sup>1</sup> Methyl dar.

**[0028]** Der Rest R<sup>2</sup> kann an jeder freien Position seines Phenylrings angeordnet sein.

**[0029]** Wenn R<sup>2</sup> einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclrest darstellt, können die wählbaren Substituenten unabhängig aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, wobei p, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie vorstehend definiert sind, Halo-

gen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano und -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sein. Vorzugsweise sind die wählbaren Substituenten unabhängig aus Chlor, Fluor, Brom, Methyl, Ethyl, t-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano und -S-Methyl ausgewählt.

**[0030]** Vorzugsweise stellt R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, wobei p, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie vorstehend definiert sind, dar. Stärker bevorzugt stellt R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Bimethylamino dar. Noch stärker bevorzugt stellt R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methoxy dar.

**[0031]** Vorzugsweise stellt R<sup>3</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl dar. Stärker bevorzugt stellt R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl dar. Noch stärker bevorzugt stellt R<sup>3</sup> Wasserstoff dar.

**[0032]** Wenn Ar<sup>1</sup> einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt, können die wählbaren Substituenten unabhängig aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano und -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sein. Vorzugsweise sind die wählbaren Substituenten unabhängig aus Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy ausgewählt.

**[0033]** Vorzugsweise ist Ar<sup>1</sup> mit 0 bis 3 Substituenten substituiert, stärker bevorzugt mit 0, 1 oder 2 Substituenten.

**[0034]** Vorzugsweise stellt Ar<sup>1</sup> gegebenenfalls substituiertes Thienyl dar.

**[0035]** Vorzugsweise stellt Ar<sup>1</sup> gegebenenfalls substituiertes Thienyl dar, wobei eine oder mehrere wählbare Substituenten aus Halogen (wie z. B. Chlor, beispielsweise 4-Chlor, oder Fluor, beispielsweise 4-Fluor, 2,4-Difluor oder 3,4-Difluor), C<sub>1-6</sub>-Alkyl (wie z. B. Methyl, beispielsweise 2-Methyl), C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (wie z. B. Methoxy, beispielsweise 3-Methoxy oder 4-Methoxy), Trifluormethyl (wie z. B. 3-Trifluormethyl oder 4-Trifluormethyl) und Trifluormethoxy ausgewählt sind. Andere Beispiele von mehrfachen wählbaren Substituenten umfassen beispielsweise 2-Methyl-4-chlor. Noch stärker bevorzugt stellt Ar<sup>1</sup> unsubstituiertes Thienyl dar.

**[0036]** Wenn Ar<sup>2</sup> gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt, können die wählbaren Substituenten unabhängig aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano und -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sein. Vorzugsweise sind die wählbaren Substituenten unabhängig aus Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy ausgewählt.

**[0037]** Vorzugsweise ist Ar<sup>2</sup> mit 0 bis 3 Substituenten substituiert, stärker bevorzugt mit 1 oder 2 Substituenten.

**[0038]** Vorzugsweise stellt Ar<sup>2</sup> gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Thienyl dar. Stärker bevorzugt stellt Ar<sup>2</sup> gegebenenfalls substituiertes Phenyl dar.

**[0039]** Vorzugsweise stellt Ar<sup>2</sup> gegebenenfalls substituiertes Phenyl dar, wobei eine oder mehrere wählbare Substituenten aus Halogen (wie z. B. Chlor, beispielsweise 4-Chlor, oder Fluor, beispielsweise 4-Fluor, 2,4-Difluor oder 3,4-Difluor), C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (wie z. B. Methoxy, beispielsweise 3-Methoxy oder 4-Methoxy), Trifluormethyl (wie z. B. 3-Trifluormethyl oder 4-Trifluormethyl) und Trifluormethoxy ausgewählt sind, oder Ar<sup>2</sup> stellt gegebenenfalls substituiertes Thiazolyl dar, wobei eine oder mehrere wählbare Substituenten aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl (wie z. B. Methyl, beispielsweise 2-Methyl) ausgewählt sind.

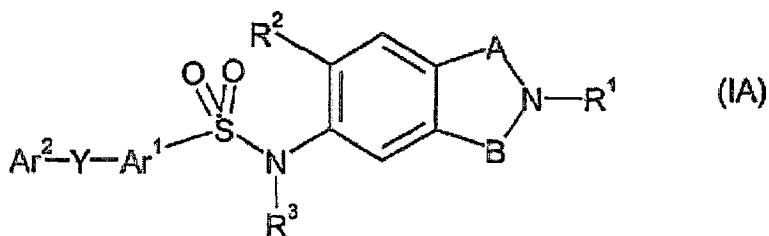
**[0040]** Vorzugsweise stellen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl dar. Stärker bevorzugt stellen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar.

**[0041]** Vorzugsweise stellen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig Wasserstoff, Fluor oder Methyl dar. Stärker bevorzugt stellen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig Wasserstoff dar.

**[0042]** Vorzugsweise stellt R<sup>8</sup> Wasserstoff oder Methyl dar. Stärker bevorzugt stellt R<sup>8</sup> Wasserstoff dar.

**[0043]** Vorzugsweise stellt p 0 dar.

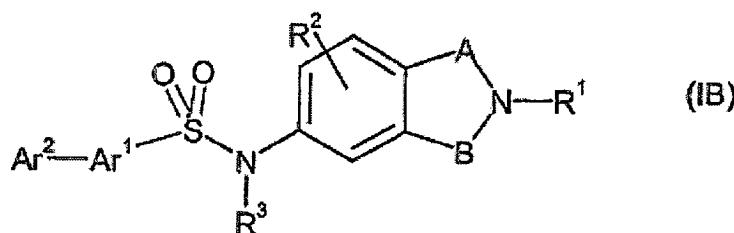
**[0044]** Bei einer ersten Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IA):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste A, B, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt. Bei Verbindungen der Formel (IA) stellt R<sup>2</sup> vorzugsweise Wasserstoff oder Methoxy dar.

**[0045]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (IA) mit der Maßgabe, dass, wenn m 1 darstellt und n 2 darstellt oder m 2 darstellt und n 1 darstellt und R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy darstellt, Y nicht eine Bindung ist, bereitgestellt.

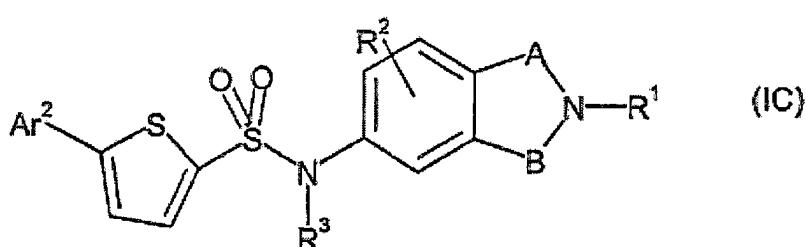
**[0046]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist Y eine Bindung, und es wird eine Verbindung der Formel (IB):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste A, B, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

**[0047]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (IB) mit der Maßgabe, dass, wenn m 1 darstellt und n 2 darstellt oder m 2 darstellt und n 1 darstellt, R<sup>2</sup> nicht Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, bereitgestellt.

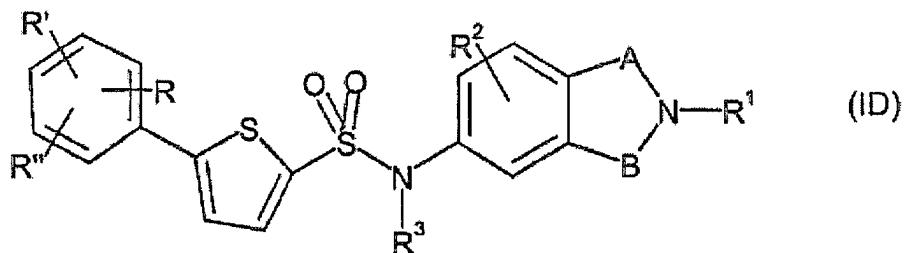
**[0048]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist Y eine Bindung, und es wird eine Verbindung der Formel (IC):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste A, B, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

**[0049]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (IC) mit der Maßgabe, dass, wenn m 1 darstellt und n 2 darstellt oder m 2 darstellt und n 1 darstellt, R<sup>2</sup> nicht Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ist, bereitgestellt.

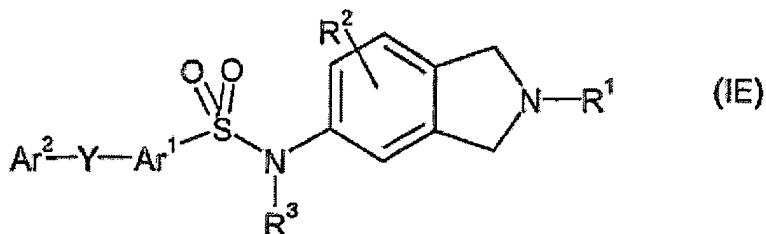
**[0050]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist Y eine Bindung, und es wird eine Verbindung der Formel (ID):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste A, B und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, und die Reste R, R' und R'' bis zu drei wie vorstehend für den Rest Ar<sup>2</sup> definierte wählbare Substituenten an dem Phenylring darstellen, bereitgestellt.

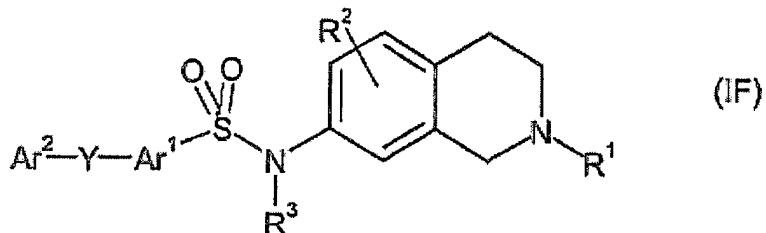
**[0051]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (ID) mit der Maßgabe, dass, wenn m 1 darstellt und n 2 darstellt oder m 2 darstellt und n 1 darstellt, R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy darstellt, bereitgestellt.

**[0052]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IE):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

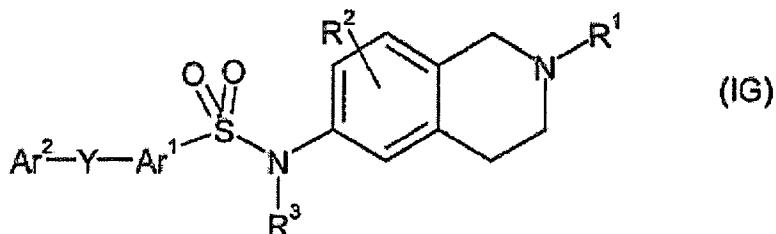
**[0053]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IF):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

**[0054]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (IF) mit der Maßgabe, dass, wenn R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy darstellt, Y nicht eine Bindung ist, bereitgestellt.

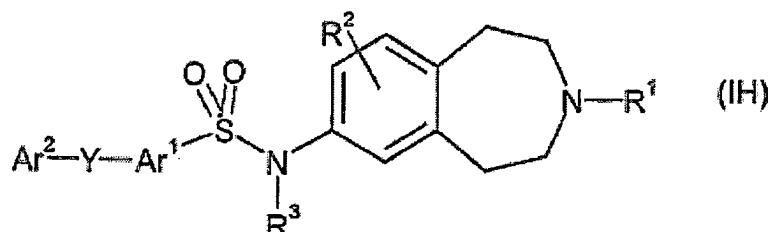
**[0055]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IG):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

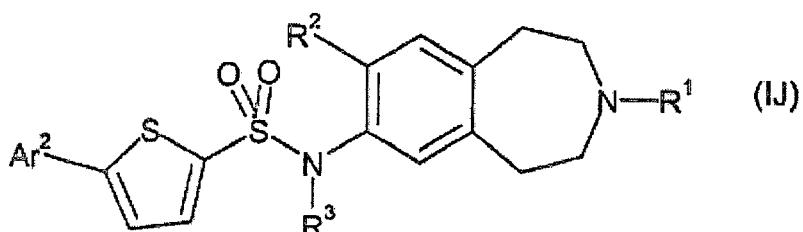
**[0056]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine wie vorstehend definierte Verbindung der Formel (IG) mit der Maßgabe, dass, wenn R<sup>2</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy darstellt, Y nicht eine Bindung ist, bereitgestellt.

**[0057]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IH):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

**[0058]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IJ):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, wobei die Reste Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine beliebige der vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, bereitgestellt.

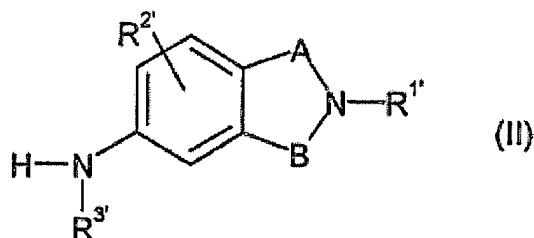
**[0059]** Spezielle Verbindungen gemäß der Erfindung umfassen diejenigen, die in Tabelle 1 angegeben sind, und diejenigen, die nachstehend im Einzelnen als Beispiele angegeben und benannt sind:

- 5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(4-Methoxyphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(3,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(2,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(3-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(3-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(4-Trifluormethylphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(3-Trifluormethylphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(4-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(4-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-Isoxazol-3-ylthiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;
- 5-(2-Methylthiazol-5-yl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

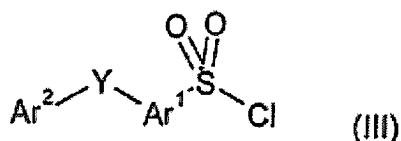
[2,3']-Bithiophenyl-5-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid; 5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid; 5-(4-Fluorophenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid; 5-(2,4-Difluorophenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid; und 5-(3,4-Difluorophenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid.

**[0060]** Diese Verbindungen können in der Form ihrer freien Base oder als pharmazeutisch verträgliche Salze davon, insbesondere als das Monohydrochloridsalz, vorliegen.

**[0061]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein allgemeines Verfahren (A) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, welches Verfahren umfasst: Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



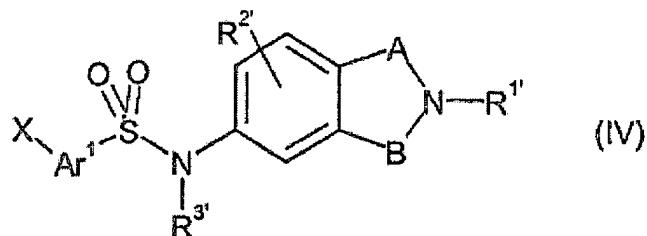
mit einer Verbindung der Formel (III)



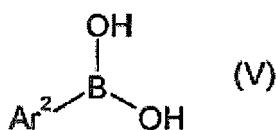
wobei  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  und Y wie vorstehend definiert sind und  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die wie vorstehend definierten  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  oder Reste, die leicht in  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  umgewandelt werden können, darstellen.

**[0062]** Dieses allgemeine Verfahren (A) kann günstig durch Mischen der beiden Komponenten in einem Lösungsmittel, wie z. B. Pyridin oder Dichlormethan (in Gegenwart einer Base) bei  $0^\circ \text{C}$  durchgeführt werden.

**[0063]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein allgemeines Verfahren (B) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wobei Y eine Bindung ist, bereit, welches Verfahren umfasst: Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)



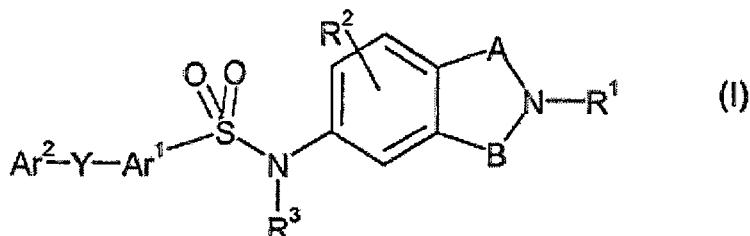
mit einer Arylborationssäure der Formel (V)



wobei, X eine Abgangsgruppe, wie z. B. Iod, Brom oder Triflat, darstellt,  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  wie vorstehend definiert

sind und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die wie vorstehend definierten R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> darstellen oder Reste darstellen, die unter üblichen Suzuki-Bedingungen, wie z. B. Behandlung der Verbindung (IV) mit 4-Chlorbenzolboronsäure in Toluol, das wässriges Natriumcarbonat und eine katalytische Menge von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> enthält, unter Rückfluss unter Argon, leicht in R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> umgewandelt werden können.

**[0064]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein allgemeines Verfahren (C) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, welches Verfahren umfasst: Umwandeln einer Verbindung der Formel (I)



wobei A, B, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie vorstehend definiert sind, in eine andere Verbindung der Formel (I), durch Substituieren des Rests R<sup>1</sup> oder des Rests R<sup>3</sup> unter Verwendung herkömmlicher Verfahren.

**[0065]** Die gegenseitige Umwandlung von einem der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> und dem entsprechenden Rest R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> tritt typischerweise dann auf, wenn eine Verbindung der Formel (I) als unmittelbarer Vorläufer einer anderen Verbindung der Formel (I) verwendet wird, oder wenn es einfacher ist, einen komplizierteren oder reaktiven Substituenten am Ende einer Synthesesequenz einzuführen.

**[0066]** Beispielsweise wird die Umwandlung von R<sup>1</sup> von einer t-Butoxycarbonyl (BOC)-Gruppe zu Wasserstoff durch die Behandlung der N-BOC-geschützten Verbindung mit Chlorwasserstoff in Ethanol oder Dioxan bei Raumtemperatur durchgeführt.

**[0067]** Die Umwandlung von R<sup>1</sup> von Wasserstoff zu einem Alkylrest wird durch Behandlung der Sulfonamid-NH-Verbindung mit dem geeigneten Aldehyd in Dichlorehthan in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z. B. Natriumtriacetoxyborhydrid, oder durch Behandlung der NH-Verbindung mit dem geeigneten Alkyhalogenid, wie z. B. Iodmethan, unter üblichen Alkylierungsbedingungen (Kaliumcarbonat in DMF bei 60 °C) durchgeführt.

**[0068]** Die Umwandlung von R<sup>3</sup> von Wasserstoff zu einem Alkylrest wird durch Behandlung der Sulfonamid-NH-Verbindung mit dem geeigneten Alkohol, wie z. B. Methanol, unter Mitsunobu-Bedingungen, d. h. Behandlung mit Diisopropylazodicarboxylat/Triphenylphosphin und Methanol in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur, durchgeführt.

**[0069]** Verbindungen der Formel (II) sind in der Literatur bekannt oder können mit bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung, wie in WO 99/14197 beschrieben, oder mit Verfahren, die zu diesen Verfahren analog sind. Geeignete Beispiele einer R<sup>1</sup>-Schutzgruppe sind Trifluoracetyl und die t-Butoxycarbonyl (BOC)-Gruppe.

**[0070]** Verbindungen der Formel (III) sind im Handel erhältlich oder können mit herkömmlichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Chlorsulfonylierung eines geeigneten substituierten aromatischen Vorläufers unter Verwendung von Chlorsulfinsäure, beispielsweise wie in J. Med. Chem., 2000, 43, 156–166 beschrieben.

**[0071]** Verbindungen der Formel (IV) können aus Verbindungen der Formel (II) durch Behandlung mit dem geeigneten Heteroarylsulfonylchlorid unter Verwendung von Standardbedingungen hergestellt werden, beispielsweise in Pyridin oder Dichlormethan in Gegenwart einer Base, wie z. B. Triethylamin, bei Raumtemperatur.

**[0072]** Verbindungen der Formel (V) sind im Handel erhältlich oder können mit bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Lithiierung eines geeigneten substituierten Bromheteroaryls bei tiefer Temperatur, gefolgt von Löschen mit Triisopropylborat und Säurehydrolyse des Reaktionsprodukts.

**[0073]** Es ist gezeigt worden, dass Verbindungen der Formel (I) Affinität für Dopaminrezeptoren aufweisen,

insbesondere für die D<sub>3</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren, und dass sie bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die eine Modulation solcher Rezeptoren benötigen, wie z. B. psychotische Zustände, von Nutzen sind. Von vielen der Verbindungen der Formel (I) ist außerdem gezeigt worden, dass sie eine größere Affinität für Dopamin D<sub>3</sub> als für D<sub>2</sub>-Rezeptoren aufweisen. Es wird allgemein angenommen, dass die therapeutische Wirkung von gegenwärtig erhältlichen antipsychotischen Mitteln (Neuroleptika) auf der Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren beruht; es wird jedoch auch angenommen, dass dieser Mechanismus für unerwünschte extrapyramidalen Nebenwirkungen (eps; extrapyramidal side effects), mit denen viele Neuroleptika verbunden sind, verantwortlich ist. Ohne den Wunsch, an eine Theorie gebunden zu sein, ist vorgeschlagen worden, dass die Blockade des Dopamin D<sub>3</sub>-Rezeptors eine günstige antipsychotische Wirkung ohne wesentliche eps verursachen könnte (siehe beispielsweise Sokoloff et al., *Nature*, 1990; 347: 146–151; und Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology*, Band 16, Nr. 4, 295–314, 1993). Darüber hinaus weisen bestimmte Verbindungen der Formel (I) eine antagonistische Affinität für die Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren auf. Diese zusätzlichen Eigenschaften könnten eine verstärkte antipsychotische Wirkung (beispielsweise verbesserte Wirkungen auf eine kognitive Störung) und/oder verringerte eps bewirken.

**[0074]** Die Verbindungen der Formel (I) sind als antipsychotische Mittel, beispielsweise bei der Behandlung von Schizophrenie, schizo-affektiven Störungen, psychotischer Depression, Manie, paranoiden und wahnhaften Störungen verwendbar. Ferner könnten sie als begleitende Therapie bei der Parkinsonschen Krankheit Verwendung finden, insbesondere zusammen mit Verbindungen wie L-DOPA und möglicherweise dopaminerigen Agonisten, um die Nebenwirkungen, die bei langer Anwendung dieser Behandlungen erfahren werden (siehe beispielsweise Schwartz et al., *Brain Res. Reviews*, 1998, 26, 236–242) zu verringern. Aus der Lokalisation der D<sub>3</sub>-Rezeptoren könnte auch in Betracht gezogen werden, dass die Verbindungen auch bei der Behandlung von Drogenmissbrauch, für welchen eine Beteiligung von D<sub>3</sub>-Rezeptoren angenommen worden ist (siehe z. B. Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231–252), verwendbar sein könnte. Beispiele von solchem Drogenmissbrauch umfassen den Missbrauch von Alkohol, Kokain, Heroin und Nikotin. Andere Zustände, die mit den Verbindungen behandelt werden können, umfassen dyskinetische Störungen, wie z. B. die Parkinsonsche Krankheit, neuroleptisch induzierte Parkinsonsche Krankheit und verzögerte Dyskinesien; Depression; Angstzustände, kognitive Behinderung, einschließlich Gedächtnisstörungen, wie z. B. die Alzheimersche Krankheit, Essstörungen, Obesitas, Sexualstörung, Schlafstörungen, Erbrechen, Bewegungsstörungen, zwanghafte Störungen, Amnesie, Aggression, Autismus, Schwindel, Demenz, Herzrhythmusstörungen und Störungen der Magenmotilität, wie z. B. IBS.

**[0075]** Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustands bei einem Säugling, bei welchem Zustand eine Modulation (insbesondere Antagonismus/Hemmung) von Dopaminrezeptoren (insbesondere Dopamin D<sub>3</sub>-Rezeptoren) und/oder Serotoninrezeptoren (insbesondere 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>2C</sub>) von Nutzen ist, bereit.

**[0076]** Ferner wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines psychotischen Zustands (beispielsweise Schizophrenie) oder eines Drogenmissbrauchs bei einem Säugling bereitgestellt.

**[0077]** „Behandlung“ umfasst die Vorbeugung, wo dies für den betreffenden Zustand bzw. die betreffenden Zustände angemessen ist.

**[0078]** Bei der Verwendung in der Medizin werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise als pharmazeutische Standardzusammensetzung verabreicht. Die vorliegende Erfindung stellt daher in einer weiteren Ausführungsform eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch (d. h. physiologisch) verträgliches Derivat davon und einen pharmazeutisch (d. h. physiologisch) verträglichen Träger umfasst, bereit. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann bei der Behandlung jedes der hier beschriebenen Zustände verwendet werden.

**[0079]** Die Verbindungen der Formel (I) können auf jede günstige Weise, beispielsweise durch orale, parenterale (z. B. intravenöse), bukkale, sublinguale, nasale, rektale oder transdermale Verabreichung verabreicht werden, wofür die pharmazeutischen Zusammensetzungen entsprechend angepasst werden können.

**[0080]** Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate, die bei oraler Verabreichung wirksam sind, können als Flüssigkeiten oder Feststoffe, beispielsweise als Sirupe, Suspensionen oder Emulsionen, Tabletten, Kapseln oder Lutschtabletten, formuliert werden.

**[0081]** Eine flüssige Formulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder des pharmazeutisch verträglichen Derivats in einem geeigneten flüssigen Träger oder geeigneten flüssigen Trägern, beispielsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, wie z. B. Wasser, Ethanol oder Glycerin, oder in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, wie z. B.

**[0082]** Polyethylenglycol oder einem Öl, bestehen. Die Formulierung kann auch ein Suspensionsmittel, ein Konservierungsmittel, ein geschmacksgebendes Mittel oder ein farbgebendes Mittel umfassen.

**[0083]** Eine Zusammensetzung in der Form einer Tablette kann unter Verwendung jedes geeigneten pharmazeutischen Trägers bzw. jeder geeigneten pharmazeutischen Träger, die üblicherweise zur Herstellung von festen Formulierungen verwendet werden, hergestellt werden. Beispiele solcher Träger umfassen Magnesiumstearat, Stärke, Lactose, Saccharose und Cellulose.

**[0084]** Eine Zusammensetzung in der Form einer Kapsel kann unter Verwendung von Routineverfahren zur Verkapselung hergestellt werden. Beispielsweise können Pellets, die den Wirkstoff enthalten, unter Verwendung von Standardträgern hergestellt und anschließend in eine Hartgelatinekapsel abgefüllt werden; bei einer anderen Ausführungsform kann eine Dispersion oder Suspension unter Verwendung eines beliebigen pharmazeutischen Trägers bzw. von beliebigen pharmazeutischen Trägern, beispielsweise wässrigen Gummiarten, Cellulosen, Silicaten oder Ölen, hergestellt und die Dispersion oder Suspension anschließend in eine Weichgelatinekapsel abgefüllt werden.

**[0085]** Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension der Verbindung oder des pharmazeutisch verträglichen Derivats in einem sterilen wässrigen Träger oder einem parenteral verträglichen Öl, beispielsweise in Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Arachisöl oder Sesamöl. Bei einer anderen Ausführungsform kann die Lösung gefriergetrocknet und dann unmittelbar vor der Verabreichung mit einem geeigneten Lösungsmittel rekonstituiert werden.

**[0086]** Zusammensetzungen für die nasale Verabreichung können in günstiger Weise als Aerosole, Tropfen, Gele und Pulver formuliert werden. Aerosol-Formulierungen umfassen üblicherweise eine Lösung oder Feinsuspension des Wirkstoffs in einem pharmazeutisch verträglichen wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmittel, und werden üblicherweise in Einzeldosis- oder Mehrfachdosismengen in steriler Form in einem verschlossenen Behälter, der die Form einer Kartusche oder einer wiederbefüllbaren Vorrichtung zur Verwendung mit einem Zerstäuber aufweisen kann, vorgelegt. Bei einer anderen Ausführungsform kann es sich bei dem verschlossenen Behälter um einen Einwegspender handeln, wie z. B. einen Einzeldosen-Nasenhalator oder einen mit einem Dosierventil ausgestatteten Aerosolspender, der zur Entsorgung vorgesehen ist, sobald der Inhalt des Behälters aufgebraucht ist. Wenn die Dosierungsform einen Aerosolspender umfasst, wird sie ein Treibmittel enthalten, bei dem es sich um ein komprimiertes Gas, wie z. B. komprimierte Luft, oder um ein organisches Treibmittel, wie z. B. einen Fluorchlorkohlenwasserstoff, handeln kann. Die Aerosol-Dosierungsformen können auch in der Form eines Pumpzerstäubers vorliegen.

**[0087]** Zusammensetzungen, die für die bukkale oder sublinguale Verabreichung geeignet sind, umfassen Tabletten, Lutschtabletten und Pastillen, wobei der Wirkstoff mit einem Träger wie Zucker und Gummi arabicum, Tragant, oder Gelatine und Glycerin, formuliert ist.

**[0088]** Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen günstigerweise in der Form von Zäpfchen, die eine herkömmliche Zäpfchengrundlage, wie z. B. Kakaobutter, enthalten, vor.

**[0089]** Zusammensetzungen, die für die transdermale Verabreichung geeignet sind, umfassen Salben, Gele und Pflaster.

**[0090]** Die Zusammensetzung liegt vorzugsweise in Einheitsdosisform vor, wie z. B. als Tablette, Kapsel oder Ampulle. Jede Dosierungseinheit für die orale Verabreichung umfasst vorzugsweise von 1 bis 250 mg (und umfasst für die parenterale Verabreichung vorzugsweise von 0,1 bis 25 mg) einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Base.

**[0091]** Die pharmazeutisch verträglichen Verbindungen der Erfindung werden üblicherweise nach einem täglichen Dosierungsplan (für einen erwachsenen Patienten) mit beispielsweise einer Oraldosis von zwischen 1 mg und 500 mg, vorzugsweise zwischen 10 mg und 400 mg, beispielsweise zwischen 10 und 250 mg, oder einer intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Dosis von zwischen 0,1 mg und 100 mg, vorzugsweise zwischen 0,1 mg und 50 mg, beispielsweise zwischen 1 und 25 mg, der Verbindung der Formel (I) oder eines

pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Base, verabreicht, wobei die Verbindung 1- bis 4-mal pro Tag verabreicht wird. Die Verbindungen werden in geeigneter Weise über einen kontinuierlichen Therapiezeitraum verabreicht, beispielsweise über eine Woche oder mehr.

#### Biologische Testverfahren

##### Bindungsexperimente an klonieren Dopamin (z. B. D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>)-Rezeptoren

**[0092]** Das Vermögen der Verbindungen, an humane D2/D3-Dopaminrezeptoren selektiv zu binden, kann durch Messung ihrer Bindung an klonierte Rezeptoren gezeigt werden. Die Inhibitionskonstanten (K<sub>i</sub>) von Testverbindungen für die Verdrängung von [<sup>125</sup>I]-Iodsulprid, das an in CHO-Zellen exprimierte humane D2/D3-Rezeptoren gebunden war, wurden folgendermaßen bestimmt. Es wurde gezeigt, dass die Zelllinien von bakteriellen, fungalen und mycoplasmatischen Verunreinigungen frei sind, dann wurden Vorräte von jeder davon in flüssigem Stickstoff gefroren aufbewahrt. Es wurden Monoschichtkulturen oder Suspensionskulturen in Standardmedien für Zellkulturen gezüchtet. Die Zellen wurden durch Abschaben (von Monoschichten) oder durch Zentrifugieren (aus Suspensionskulturen) gewonnen und anschließend zwei- oder dreimal durch Suspendieren in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung gewaschen, gefolgt von Sammeln durch Zentrifugation. Die Zellpellets wurden bei -80 °C gefroren aufbewahrt. Rohe Zellmembranen wurden durch Homogenisieren hergestellt, gefolgt von Hochgeschwindigkeits-Zentrifugation und Charakterisierung der klonierten Rezeptoren durch Radioliganden-Bindung.

**[0093]** Herstellung von CHO-Zellmembranen: Zellpellets wurden bei Raumtemperatur vorsichtig aufgetaut und in etwa 20 Volumen eiskaltem Extraktionspuffer; 5 mM EDTA, 50 mM Trizma Pre-set Crystals (pH-Wert 7,4 bei 37 °C), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM KCl und 120 mM NaCl, resuspendiert. Die Suspension wurde unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Geräts bei höchster Geschwindigkeit 15 Sekunden lang homogenisiert. Das Homogenisat wurde bei 4 °C mit 18000 Upm 15 min lang in einer Sorvall RC5C-Zentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Homogenisat in Extraktionspuffer resuspendiert, anschließend wurde die Zentrifugation wiederholt. Das fertige Pellet wurde in 50 mM Trizma Pre-set Crystals (pH-Wert 7,4 bei 37 °C) resuspendiert und in 1 ml Aliquotröhrlchen bei -80 °C aufbewahrt (D2 = 3,0 × 10<sup>8</sup> Zellen, D3 = 7,0 × 10<sup>7</sup> Zellen und D4 = 1,0 × 10<sup>8</sup> Zellen). Der Proteingehalt wurde unter Verwendung eines BCA-Protokolls und Rinderserumalbumin als Standard bestimmt (Smith, P. K., et al., Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal. Biochem. 150, 76–85 (1985)).

**[0094]** Bindungsexperimente: Rohe D2/D3-Zellmembranen wurden mit 0,03 nM [<sup>125</sup>I]-Iodsulprid (ca. 2000 Ci/mmol; Amersham, U. K.) und der Testverbindung in einem Puffer, der 50 mM Trizma Pre-set Crystals (pH-Wert 7,4 bei 37 °C), 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub> und 0,3 % (Gew./Vol.) Rinderserumalbumin enthielt, inkubiert. Das Gesamtvolumen betrug 0,2 ml, die Inkubation wurde in einem Wasserbad bei 37 °C über einen Zeitraum von 40 Minuten durchgeführt. Nach der Inkubation wurden die Proben auf GF/B-Unifiltern unter Verwendung eines Canberra Packard Filtermate-Geräts filtriert und viermal mit eiskaltem 50 mM Trizma Pre-set Crystals (pH-Wert 7,4 bei 37 °C) gewaschen. Die Radioaktivität auf den Filtern wurde unter Verwendung eines Canberra Packard Topcount-Szintillationszählers gemessen. Die nicht-spezifische Bindung wurde mit 10 µM SKF-102161 (YM-09151) definiert. Als Vergleichskurven wurden 10 logarithmisch-serielle Konzentrationen von konkurrierendem kaltem Arzneimittel verwendet (Verdünnungsbereich: 10 µM–10 pM). Die Konkurrenzkurven wurden unter Verwendung von „Inflexion“, einem iterativen Kurvenanpassungsprogramm in Excel, ausgewertet. Die Ergebnisse wurden als pK<sub>i</sub>-Werte ausgedrückt, wobei

$$pK_i = -\log 10 [K_i].$$

**[0095]** Die beispielhaft untersuchten Verbindungen weisen pK<sub>i</sub>-Werte am Dopamin D<sub>3</sub>-Rezeptor im Bereich von 7,4–8,9 auf.

**[0096]** Die beispielhaft untersuchten Verbindungen weisen pK<sub>i</sub>-Werte am Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptor im Bereich von 6,4–7,8 auf.

##### Bindungsexperimente an klonierten 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren

**[0097]** Die Verbindungen können gemäß den in WO 98/27081 beschriebenen Verfahren untersucht werden. Die beispielhaft untersuchten Verbindungen weisen pK<sub>i</sub>-Werte am Serotonin 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor im Bereich von 7,5–8,7 auf.

Bindungsexperimente an klonierten 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren

**[0098]** Die Verbindungen können gemäß den in WO 94/04533 und im British Journal of Pharmacology (1996) 117, 427–434 beschriebenen Verfahren untersucht werden. Die beispielhaft untersuchten Verbindungen weisen pK<sub>i</sub>-Werte am Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor im Bereich von 5,7–7,5 auf.

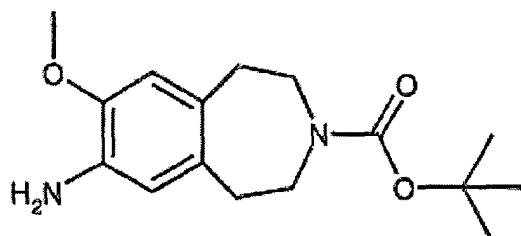
Bindungsexperimente an klonierten 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren

**[0099]** Die Verbindungen können gemäß den im British Journal of Pharmacology (1996) 117, 427–434 beschriebenen Verfahren untersucht werden. Die beispielhaft untersuchten Verbindungen weisen pK<sub>i</sub>-Werte am Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor im Bereich von 6,0–7,8 auf.

**[0100]** Die Erfindung wird durch die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele weiter veranschaulicht.

## Beschreibung 1

7-Amino-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D1)



7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D1a)

**[0101]** 7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (10 g) in 48 %-iger wässriger Bromwasserstoffsäure (350 ml) wurde 4 h bei 100 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf 20 °C abgekühlt und anschließend bis zur Trockne eingedampft, um die rohe Hydroxyverbindung als einen braunen Feststoff (14,5 g) zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst, anschließend wurden Wasser (70 ml) und Triethylamin (8 g) tropfenweise zugesetzt, gefolgt von einer Lösung von Di-tert-butylcarbonat (14 g) in Tetrahydrofuran (20 ml). Das so erhaltene Gemisch wurde 16 h bei 20 °C gerührt und anschließend mit Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit 10–30 % Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung D 1 a als weißen Feststoff (8 g) zu erhalten, MS (API<sup>+</sup>): gefunden 164 (MH<sup>+</sup>-Boc). C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> benötigt 263. <sup>1</sup>H-NMR: δ CDCl<sub>3</sub> 1,48 (9H, s), 2,75–2,87 (4H, m), 3,40–3,60 (4H, m), 4,95 (1H, s), 6,50–6,62 (2H, m), 6,96 (1H, d).

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D1b) #

**[0102]** Die Umsetzung des Phenols D1a mit Kaliumcarbonat/Methyliodid in Dimethylformamid lieferte die Titelverbindung. MH<sup>+</sup> 278.

7-Methoxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D1c)

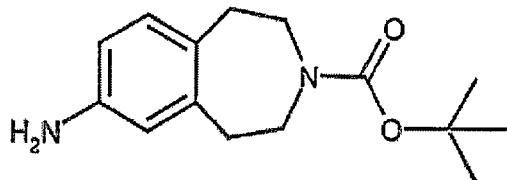
**[0103]** Die Nitrierung von D1b wurde unter Verwendung einer Lösung von Salpetersäure und Essigsäureanhydrid durchgeführt; das Rohprodukt wurde durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von EtOAc/n-Hexan als Eluens gereinigt, um die Titelverbindung D1c zu ergeben. M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + 2H = 267.

7-Amino-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D1)

**[0104]** Hydrierung von D1c bei 50 psi in Ethanol über 10 % Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur lieferte die Titelverbindung D1. MH<sup>+</sup> 293.

## Beschreibung 2

7-Amino-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D2)



**[0105]** Diese Verbindung wurde unter Verwendung des in EP 284384 beschriebenen Verfahrens hergestellt, d. h.:

7-Nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin (D2a)

**[0106]** 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-benzazepin (1 g) (siehe P. Ruggli et al., Helv. Chim. Acta, 18, 1388 [1935]) wurde langsam und tropfenweise zu gerührter rauchender Salpetersäure (25 ml) bei -10°C zugesetzt. Das Rühren wurde 1 Stunde lang bei -10 °C fortgesetzt, anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und der Niederschlag durch Filtration gewonnen und getrocknet, um die Titelverbindung als das Nitratsalz zu ergeben, 1,4 g. Dieses wurde in Wasser suspendiert, auf 5 °C abgekühlt und mit 5 M Natriumhydroxid neutralisiert. Der Niederschlag wurde durch Filtration gewonnen, aus Wasser rekristallisiert und getrocknet, um die Titelverbindung D2a als einen weißen Feststoff zu ergeben (0,6 g).

3-tert-Butoxycarbonyl-7-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin (D2b)

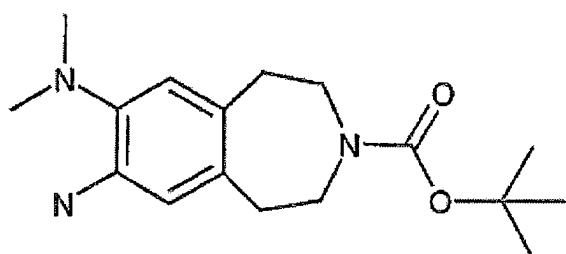
**[0107]** Eine Lösung von Di-tert-butyldicarbonat (2,18 g) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 7-Nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin (1,92 g) in trockenem Dichlormethan (40 ml) bei 0 °C zugesetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft, um ein Öl zu ergeben. Dieses Öl wurde in Dichlormethan gelöst, zweimal mit gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat, dreimal mit 1 M Salzsäure und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet und eingedampft, um ein Öl D2b zu ergeben, 2,33 g.

7-Amino-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D2)

**[0108]** Eine Lösung von 3-tert-Butoxycarbonyl-7-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin (2,1 g) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (50 psi) in Ethanol (40 ml) mit 5 % Pd/C (0,21 g) 3 Stunden gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel abgedampft, um die Titelverbindung D2 als einen niedrigschmelzenden Feststoff zu ergeben, 2,0 g. MH<sup>+</sup> 263.

## Beschreibung 3

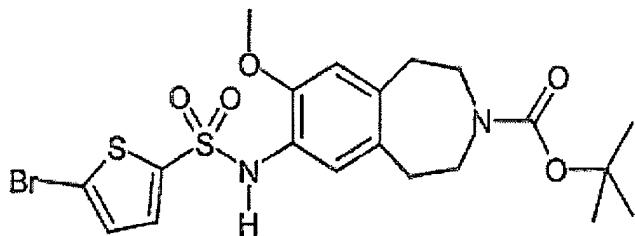
Aminodimethylamino-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D3)



**[0109]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in WO 03/068752A1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

## Beschreibung 4

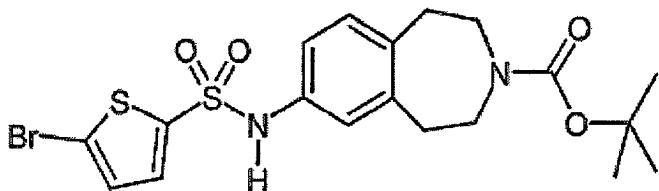
7-(5-Bromthiophen-2-sulfonylamino)-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butyester (D4)



**[0110]** Zu einer mit einem Eisbad gekühlten Lösung des Methoxyanilin-Intermediats D1 (2,0 g, 0,0068 mol) in trockenem Pyridin wurde eine Lösung von 5-Bromthiophen-2-sulfonylchlorid (2,01 g, 0,0077 mol) in Dichlormethan tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde bis zur Trockne eingedampft und anschließend durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Hexan bis zu 50 % EtOAc/Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung D4 als einen weißen Schaum zu ergeben (3,18 g, 90 %). M-H 517. <sup>1</sup>H-NMR: δ CDCl<sub>3</sub> 1,48 (9H, s), 2,81 (4H, m), 3,49 (4H, m), 3,67 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,94 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,30 (1H, s).

## Beschreibung 5

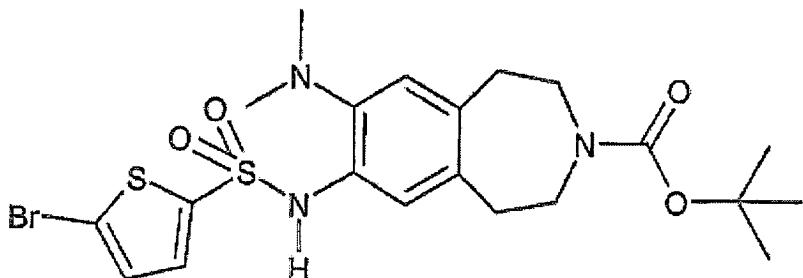
7-(5-Bromthiophen-2-sulfonylamino)-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D5)



**[0111]** Diese Verbindung wurde mit einem ähnlichen Verfahren wie vorstehend für D4 beschrieben hergestellt. M-H 488.

## Beschreibung 6

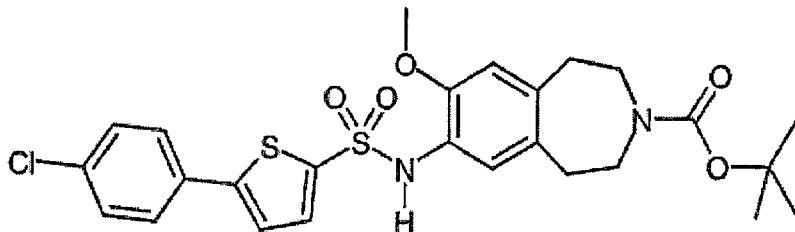
(5-Bromthiophen-2-sulfonylamino)dimethylamino-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butyester (D6)



**[0112]** Zu einer mit einem Eisbad gekühlten Lösung des Intermediats D3 (2,0 g, 0,0065 mol) in trockenem Pyridin wurde eine Lösung von 5-Bromthiophen-2-sulfonylchlorid (1,88 g, 0,0072 mol) in Dichlormethan tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde bis zur Trockne eingedampft und anschließend durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Hexan bis zu 50 % EtOAc/Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung D6 als einen braunen Feststoff zu ergeben (2,1 g, 90 %). M-H 532. <sup>1</sup>H NMR: δ MeOD 1,45 (9H, s), 2,76 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,30 (6H, s), 3,48 (2H, m), 3,58 (2H, m), 6,47 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,76 (1H, s).

## Beschreibung 7

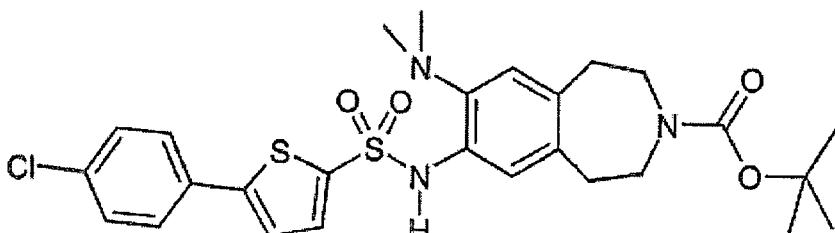
7-[5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonylamino]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D7)



**[0113]** Eine Lösung des Brom-Intermediats D5 (1,20 g, 0,0023 mol), 4-Chlorphenylboronsäure (0,55 g, 0,0034 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M Lösung, 15 ml), Ethanol (15 ml) und Toluol (50 ml) wurde bei Raumtemperatur entgast, indem 10 Minuten lang Argon durch die Lösung geblasen wurde. Anschließend wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,4 g, 0,000375 mol) zugesetzt und das Gemisch unter Argon 4 Stunden bei 60 °C gewärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat erneut extrahiert ( $\times$  3), die kombinierte organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft und anschließend durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Hexan bis zu 50 % EtOAc/Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung D7 als einen weißen Schaum zu ergeben (1,09 g, 86 %). M-H 547. <sup>1</sup>H-NMR: δ CDCl<sub>3</sub> 1,47 (9H, s), 2,83 (4H, m), 3,50 (4H, m), 3,66 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,33-7,50 (5H, m).

## Beschreibung 8

[5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonylamino]dimethylamino-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carbonsäure-tert-butylester (D8)

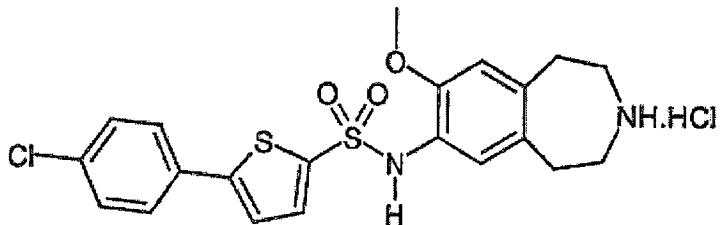


**[0114]** Eine Lösung des Brom-Intermediats D6 (0,2 g, 0,00037 mol), 4-Chlorphenylboronsäure (0,070 g, 0,00045 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M Lösung, 1 ml), Ethanol (1 ml) und Toluol (2 ml) wurde bei Raumtemperatur entgast, indem 10 Minuten lang Argon durch die Lösung geblasen wurde.

**[0115]** Anschließend wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 g, 0,000086 mol) zugesetzt und das Gemisch unter Argon 24 Stunden bei 60 °C gewärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat erneut extrahiert ( $\times$  3), die kombinierte organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft und anschließend durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Hexan bis zu 50 % EtOAc/Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung D8 als einen weißen Schaum zu ergeben, der direkt im nächsten Schritt verwendet wurde. M-H 563.

## Beschreibung 9

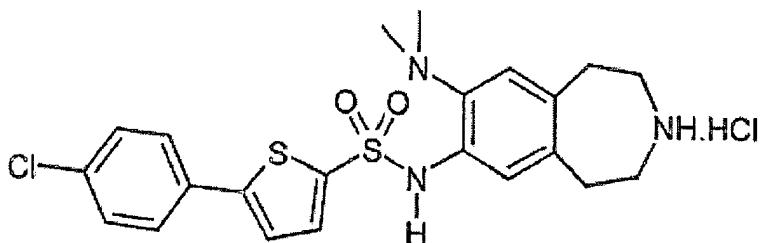
5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure(8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-henzo[d]azepin-7-yl)amid (D9)



[0116] Eine Lösung des Boc-geschützten Amins D7 (1,05 g, 0,00199 mol) in 1,4-Dioxan (20 ml) und 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon über Nacht gerührt. Das so erhaltene Gemisch wurde bis zur Trockne eingedampft, um das Hydrochloridsalz der Titelverbindung D9 als einen cremigen Feststoff zu ergeben (0,96 g, 100 %). M-H 448,5 <sup>1</sup>H-NMR: δ DMSO-d<sup>6</sup> 3,08 (4H, m), 3,32 (4H, br s), 3,52 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,49-7,53 (3H, m), 7,69 (1H, s), 7,73 (1H, s), 9,27 (2H, br s), 9,74 (1H, br s).

## Beschreibung 10

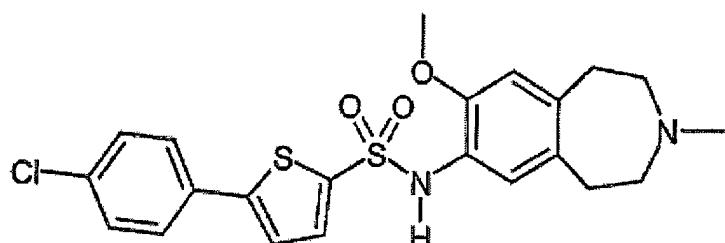
5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure(8-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-benzo[d]azepin-7-yl)amid (D10)



[0117] Eine Lösung des Intermediats D8 in Methanol (1 ml) und 4 M HCl in Dioxan (5 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon über Nacht gerührt. Das so erhaltene Gemisch wurde bis zur Trockne eingedampft, um das Hydrochloridsalz der Titelverbindung D 10 als einen weißen Schaum zu ergeben, der direkt im nächsten Schritt verwendet wurde. M-H 463.

## Beispiel 1

5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-benzo[d]azepin-7-yl)amid (E1)



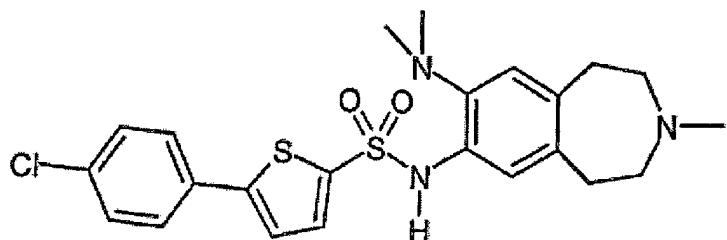
[0118] Zu einer Suspension des Aminhydrochloridsalzes D9 (0,96 g, 0,00198 mol) in 1,2-Dichlorethan (50 ml) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (5 ml, Überschuss) zugesetzt, gefolgt von 37 %-igem wässrigen Formaldehyd (5 ml, Überschuss). Nach 5 Minuten heftigem Rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (5 g, Überschuss) portionsweise über einen Zeitraum von 5 Minuten zugesetzt, anschließend wurde die so erhaltene Lösung weitere 2 Stunden gerührt. Die Umsetzung wurde mit Wasser und Dichlormethan getrennt, anschließend wurde die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft, um die Titelverbindung E1 als einen blass-

gelben Feststoff zu erhalten (0,993 g, 100 %). M-H 461.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,67-2,88 (6H, m), 3,60-3,95 (8H, m), 6,58 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,13 (1H, d), 7,33-7,50 (6H, m).

**[0119]** Die Beispiele 2-12 wurden unter Verwendung von analogen Verfahren wie bei Beispiel 1 unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt, wobei die Produkte entweder als freie Basen oder als Hydrochloridsalze isoliert wurden. Die Beispiele 13 bis 15 wurden unter Verwendung von analogen Verfahren wie bei den Beschreibungen 3, 4 und 6, sowie Beispiel 1 beschrieben aus den im Handel erhältlichen Sulfonylchloriden hergestellt, wobei die Produkte entweder als freie Basen oder als Hydrochloridsalze isoliert wurden. Alle  $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind mit den gezeigten Strukturen konsistent.

#### Beispiel 16

5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure(dimethylaminomethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-benzo[d]azepin-7-y)amid (E16)



**[0120]** Zu einer Suspension des Intermediats D10 in 1,2-Dichlorethan (1 ml) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (0,3 ml, Überschuss) zugesetzt, gefolgt von 37 %-igem wässrigen Formaldehyd (0,2 ml, Überschuss). Nach 5 Minuten heftigem Rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (100 mg, Überschuss) portionsweise über einen Zeitraum von 5 Minuten zugesetzt, anschließend wurde die so erhaltene Lösung weitere 2 Stunden gerührt. Die Umsetzung wurde mit Wasser und Dichlormethan getrennt, anschließend wurde die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft, um die Titelverbindung E16 als einen blassgelben Feststoff zu erhalten (20 mg, 99 %). M-H 477.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,36 (3H, s), 2,44 (6H, s), 2,54 (4H, m), 2,84 (2H, m), 2,91 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,33-7,51 (6H, m).

**[0121]** Die Beispiele 17-19 wurden unter Verwendung von analogen Verfahren wie bei Beispiel 16 unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt, wobei die Produkte entweder als freie Basen oder als Hydrochloridsalze isoliert wurden. Alle  $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind mit den gezeigten Strukturen konsistent.

**[0122]** Bei allen in der nachstehenden Tabelle 1 angegebenen Verbindungen handelt es sich um Verbindungen der Formel (IJ):

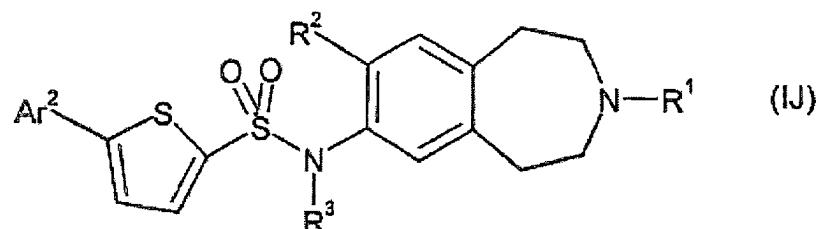


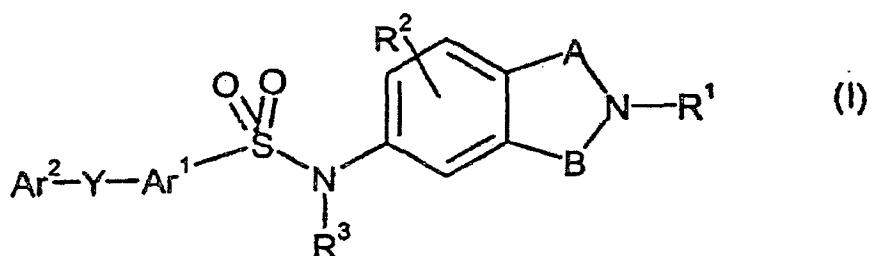
Tabelle 1

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ar <sup>4</sup>	MH <sup>+</sup>
1	Me	MeO	H	4-Chlorphenyl	461
2	Me	MeO	H	3-Methoxyphenyl	459
3	Me	MeO	H	4-Methoxyphenyl	459
4	Me	MeO	H	3,4-Difluorphenyl	465
5	Me	MeO	H	2,4-Difluorphenyl	465
6	Me	MeO	H	3-Chlorphenyl	463
7	Me	MeO	H	3-Fluorphenyl	447
8	Me	MeO	H	4-Trifluormethylphenyl	497
9	Me	MeO	H	3-Trifluormethylphenyl	497
10	Me	MeO	H	4-Fluorphenyl	447
11	Me	H	H	4-Fluorphenyl	417
12	Me	H	H	4-Chlorphenyl	433
13	Me	MeO	H	3-Isoazolyl	404
14	Me	MeO	H	2-Methylthiazol-5-yl	450
15	Me	H	H	3-Thienyl	405
16	Me	NMe <sub>2</sub>	H	4-Chlorphenyl	477
17	Me	NMe <sub>2</sub>	H	4-Fluorphenyl	460
18	Me	NMe <sub>2</sub>	H	2,4-Difluorphenyl	478
19	Me	NMe <sub>2</sub>	H	3,4-Difluorphenyl	478

Alle Veröffentlichungen, einschließlich, aber nicht darauf beschränkt, Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Beschreibung zitiert worden sind, sind durch Bezugnahme hierin eingeschlossen, als ob jede einzelne Veröffentlichung ausdrücklich und einzeln dafür bezeichnet wäre, durch Bezugnahme so eingeschlossen zu werden, als ob vollständig dargelegt.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei

A und B die Reste -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- bzw. -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- darstellen;

R<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>PC<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -SOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkyl, -CO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclrest darstellt;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt; Ar<sup>1</sup> einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt; Ar<sup>2</sup> einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest darstellt;

Y eine Bindung, -O-, -C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>X-, -XCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>8</sup>CO- oder -CONR<sup>8</sup>- darstellt;

X Sauerstoff, Schwefel, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- darstellt;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder, zusammen mit dem Stickstoff oder anderen Atomen, an die sie gebunden sind, einen Azacycloalkyrling oder einen oxo-substituierten Azacycloalkyrling bilden;

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Fluor darstellen;

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellt;

m und n unabhängig eine ganze Zahl, ausgewählt aus 1 und 2, darstellen;

p unabhängig eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1, 2 und 3, darstellt;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat oder pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

## 2. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, nämlich

5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Methoxyphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(3,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(2,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(3-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(3-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Trifluormethylphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(3-Trifluormethylphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Chlor-2-methylphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-Isoazol-3-ylthiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(2-Methylthiazol-5-yl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

[2,3']-Bithiophenyl-5-sulfonsäure-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

[2,3']-Bithiophenyl-5-sulfonsäure-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)amid;

5-(4-Chlorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid;

5-(4-Fluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid;

5-(2,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid; und

5-(3,4-Difluorphenyl)thiophen-2-sulfonsäure-(8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)amid.

3. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür.

4. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustands, welcher die Modulation eines Dopamin-Rezeptors benötigt.
5. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 4, wobei der Zustand Schizophrenie oder Drogenmissbrauch ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen