

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/041815 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 417/14**,
417/12, 513/04, A61K 31/495, 31/454

Mühlstrasse 91a, 64319 Pfungstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE]; Mathildenstrasse 6, 64342 See-
heim-Jugenheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011132

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Oktober 2003 (08.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 52 102.6 8. November 2002 (08.11.2002) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Mühlthalstrasse 50, 64297 Darmstadt (DE). **BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Stiftstrasse 12, 64287 Darmstadt (DE). **HEINRICH, Timo** [DE/DE]; Römerhofstrasse 6, 64823 Gross-Umstadt (DE). **HÖLZEMANN, Günter** [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6b, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM, Christoph** [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). **LEIBROCK, Joachim** [DE/DE];

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

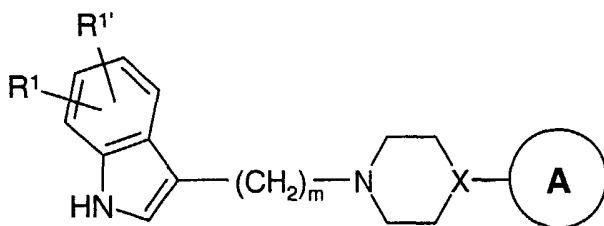
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: INDOLE DERIVATIVE WITH 5HT1A AFFINITY

(54) Bezeichnung: INDOLDERIVATE MIT 5HT1A AFFINITÄT



(I)

(57) Abstract: Novel indole derivatives of formula (I), where A, X, R¹, R^{1'} and m have the meanings given in claim 1, have a strong affinity for the 5-HT_{1A} and partial affinity for the 5-HT_{1D} receptors. The compounds inhibit serotonin reuptake, display serotonin agonist and antagonist properties and are suitable as antidepressants, anxiolytics and for the treatment of neurodegenerative diseases.

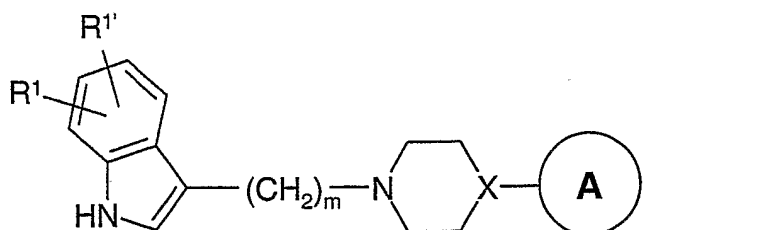
(57) Zusammenfassung: Neue Indolderivate der Formel (I), worin A, X, R¹, R^{1'} und m die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, weisen sie eine starke Affinität zu den 5-HT_{1A}- und teilweise zu den 5-HT_{1D}- Rezeptoren auf. Die Verbindungen hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme, zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften und eignen sich als Antidepressiva, Anxiolytika und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

WO 2004/041815 A1

INDOLDERIVATE MIT 5HT1A AFFINITÄT

Die Erfindung betrifft Indolderivate der Formel I

5



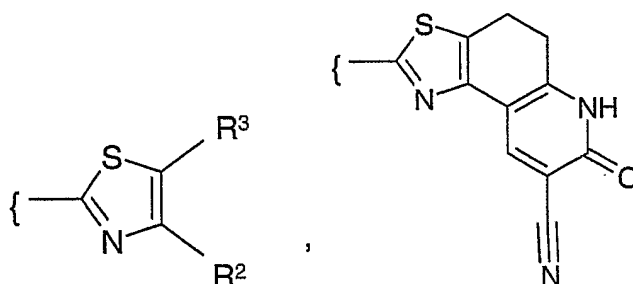
10

worin

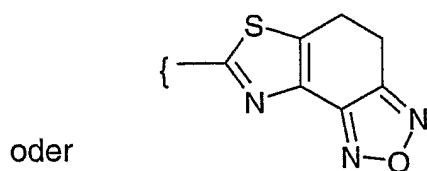
X

N oder CH,

15



20



25

R¹, R^{1'}

jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,

R²

H, A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO, COA', SO₂A', NH₂, NHA, NA₂, CH₂NA₂, NHCOA, NHCOAr, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, CH₂NHCOA, NHCONH₂, NHCONHA, NHCONA₂, NHCONHAr, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CH₂SO₂NH₂, CH₂SO₂NHA, CH₂SO₂NA₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCN, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴,

30

		$[C(R^4R^{4'})]_pAr$, $[C(R^4R^{4'})]_pA$, oder $[C(R^4R^{4'})]_pHet$,
	R^3	H, A, $[C(R^4R^{4'})]_pAr$ oder $[C(R^4R^{4'})]_pHet$,
	R^2 und R^3	zusammen auch $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
5		worin 1 oder 2 CH- und/oder CH_2 -Einheiten durch N ersetzt sein können und/oder 1, 2, 3 oder 4 H-Atome durch Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 oder $S(O)_oA$ substituiert sein können,
10	R^4 , $R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 oder $NHCOOA'$,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 oder $S(O)_oA$, substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
15	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, $=S$, $=NH$, Hal, A, $-(CH_2)_o-Ar$, $-(CH_2)_o-Cycloalkyl$, $-(CH_2)_o-OH$, $-(CH_2)_o-NH_2$, NO_2 , CN,
20		$-(CH_2)_o-COOH$, $-(CH_2)_o-COOA$, $-(CH_2)_o-CONH_2$, $-(CH_2)_o-NHCOA$, $NHCONH_2$, $-(CH_2)_o-NHSO_2A$, CHO, COA' , SO_2NH_2 und/oder $S(O)_oA$ substituiert sein kann,
25	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
	A'	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,
	Hal	F, Cl, Br oder I und
	m	2, 3, 4, 5 oder 6
30	n	1, 2, 3 oder 4,
	o	0, 1 oder 2,
	p	0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

10 Piperazin- und Piperidinderivate als 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten kennt man z.B. aus WO 96/16056. Andere Piperidinderivate als 5HT₁-Rezeptor-Agonisten sind in der WO 96/17842, WO 97/18202 und WO 97/18203 offenbart.

15 Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem, insbesondere 5-HT-reuptake hemmende Wirkungen, aufweisen, indem sie die serotoninerge Transmission beeinflussen. Insbesondere weisen sie eine starke Affinität
20 zu den 5-HT_{1A}- und teilweise zu den 5-HT_{1D}- Rezeptoren auf.

Da die Verbindungen auch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, eignen sie sich insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika. Die Verbindungen zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften.
25 Sie hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155) und hemmen die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978), 1863-1870).

30 Zum ex-vivo Nachweis der Serotoninwiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23-33) und der p-Chloramphetaminantagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) herangezogen. Die 5-HT_{1D}-

Affinität kann beispielweise bestimmt werden nach der von Pauwels und Palmier in *Neuropharmacology*, 33, 67 (1994) beschriebenen Methode.

- 5 Die Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I lassen sich durch bekannte 5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstests bestimmen (5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstest: Matzen et al., *J. Med. Chem.*, 43, 1149-1157, (2000) insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf *Eur. J. Pharmacol.*: 140, 143-155 (1987).
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die mit dem Serotonin- Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotonin-rezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren) und/oder 5-HT_{1D}-Rezeptoren beteiligt sind.
- 15 Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur
- 20 Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie
- 25 jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen,
- 30 tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Eine wichtige Indikation für die Verabreichung der Verbindung der allgemeinen Formel I sind Psychosen jeder Art, insbesondere auch Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie. Darüber hinaus
5 können die Verbindungen auch zur Verminderung von kognitiven Leistungsstörungen, also zur Verbesserung der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses, eingesetzt werden. Auch zur Bekämpfung der Symptome von Morbus-Alzheimer sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen
10 der allgemeinen Formel I zur Prophylaxe und Kontrolle von Hirninfarkten (Apoplexia cerebri), wie Hirnschlag und zerebrale Ischemie. Ferner kommen die Substanzen zur Behandlung von Krankheiten wie krankhafte Angstzustände, Übererregung, Hyperaktivität und Ausmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifende Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung,
15 Depression, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD) bestimmte sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen und Störungen in der Nahrungsaufnahme, sowie solcher Psychiatrischer Symptome in Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, also Krankheiten des zentralen Nervensystems im weitesten Sinn, in
20 Frage.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von
25 Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden.

30 Extrapyramidale Bewegungserkrankungen sind beispielsweise idiopathische Parkinson'sche Krankheit, Parkinson-Syndrom, dyskinetische choreatische oder dystonische Syndrome, Tremor, Gilles de la Torette

Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless Legs Syndrom, Wilsons-Krankheit, Lewy bodies Dementia, Huntington und Tourette Syndrom.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. Lathyrismus, Alzheimer, Parkinson, und Huntington.

10 Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit mit konventionellen Parkinson-Medikamenten auftreten. Sie können deshalb auch als Zusatztherapie (add-on therapy) bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendet werden.

Bekannte Parkinson-Medikamente sind Arzneimittel wie L-Dopa (Levodopa) und L-Dopa kombiniert mit Benserazid oder Carbidopa,

15 Dopamin Agonisten wie Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro- α -ergocriptin oder Lisurid und alle Medikamente, die eine Stimulierung des Dopamin-Rezeptors bewirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyl-Transferase (COMT) wie Entacapon oder Tolcapon, Inhibitoren der Monoamin Oxidase (MAO) wie Selegilin und

20 Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptoren wie Amantadin oder Budipin.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre verträglichen Salze und Solvate können somit als aktive Inhaltsstoffe für Arzneimittel wie Anxiolytika, Antidepressiva, Neuroleptika und/oder Antihypertensiva eingesetzt werden.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

30 Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit,

d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst
5 auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al, J. Pharm.
10 Sciences, 1999, 88, 313-318 erhalten werden.

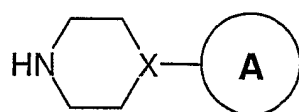
Ein weiteres Maß für die Resorbierbarkeit eines therapeutischen Wirkstoffes ist der logD-Wert, denn dieser Wert ist ein Maß für die Lipophilie eines Moleküls.

15 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel I optisch aktiv sind, umfaßt die Formel I sowohl jede isolierte optische Antipode als auch die entsprechenden gegebenenfalls racemischen Gemische in jeder denkbaren Zusammensetzung.

20 Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

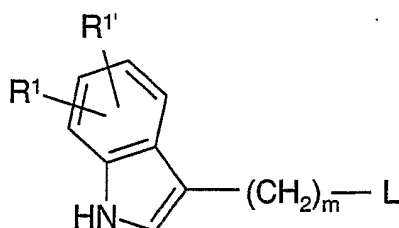
30 eine Verbindung der Formel II



II

worin

- 5 $\textcircled{\text{A}}$ und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

- 15 L Cl, Br oder I bedeutet und R^1 , $\text{R}^{1'}$ und m die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben,
umsetzt,

und/oder

- 20 einen Rest $\textcircled{\text{A}}$ in einen anderen Rest $\textcircled{\text{A}}$ umwandelt,
indem man einen Ester in eine Aminocarbonylgruppe umwandelt,
oder eine Aminoschutzgruppe abspaltet.

- 25 und/oder
eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit
einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

- 30 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

- 5 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

- 10 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

- 15 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
20 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

- A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder
25 1,1,1-Trifluorethyl.

A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

A' bedeutet bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl oder Benzyl.

- 5 -COA bzw. -COA' (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

- 10 OA bedeutet vorzugsweise z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. CN oder F, ganz besonders bevorzugt CN.

R^{1'} bedeutet vorzugsweise H.

m bedeutet vorzugsweise 4.

15

R² bedeutet vorzugsweise H, OH, COOA', CONH₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴, [C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pHet.

R² bedeutet besonders bevorzugt H, OH, COOA', CONH₂, Het, CF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOOA', [C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pAr, wobei Het vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA' substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl bedeutet und Ar vorzugsweise Phenyl bedeutet.

20

- 25 R³ bedeutet vorzugsweise H oder A, ganz besonders bevorzugt H oder Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

R⁴ bedeutet vorzugsweise H oder A.

R^{4'} bedeutet vorzugsweise H, A, NHCOOA' oder NH₂.

30

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy,

Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

Het bedeutet, von den möglichen Substituenten abgesehen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Chromenyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrroli-

dinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder
 -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-
 oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-,
 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -
 5 4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-
 oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-
 Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl,
 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-,
 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-
 10 Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,
 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-
 benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-
 Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-
 benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

15

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach
 durch Hal oder COOA' substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl,
 Pyrimidinyl, Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl Imidazolyl, Thiazolyl,
 Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl.

20

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-
 gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
 25 Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und
 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene
 Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R^1 CN oder F,
 $R^{1'}$ H
 bedeuten;

30

in lb R^2 H, OH, COOA', CONH₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴,
[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R^3 H oder A

bedeuten;

5

in lc Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA'
substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl Imidazolyl, Thiazolyl,
Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl

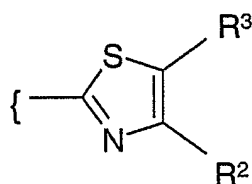
10

bedeutet;

in ld Ar Phenyl bedeutet;

15

in le



R^2 H, OH, COOA', CONH₂, Het, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃,
[C(R⁴R^{4'})]_pCOOA', [C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pAr,

20

R^3 H oder A,

Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA'
substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl Imidazolyl, Thiazolyl,
Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl,

25

Ar Phenyl,

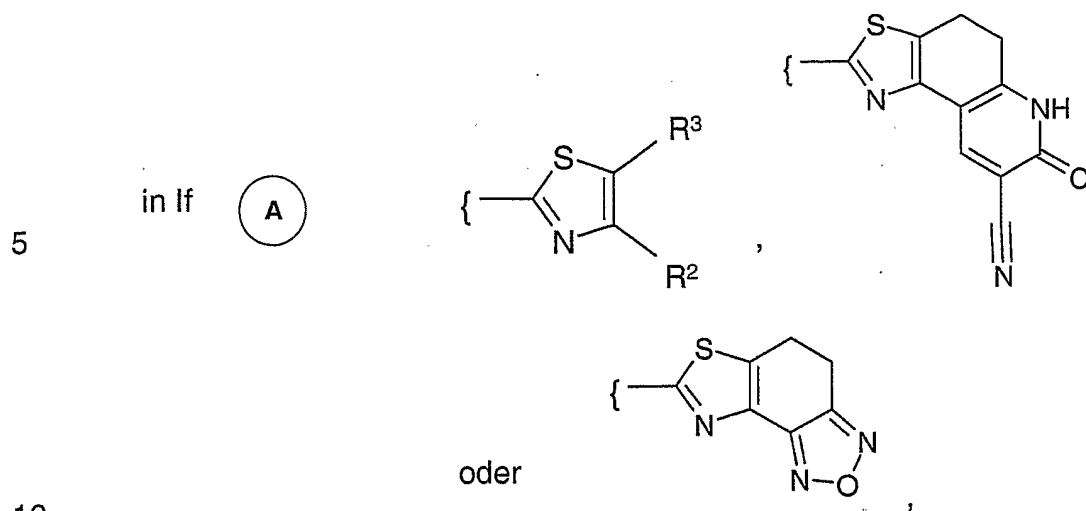
R^4 H oder A,

$R^{4'}$ H, A, NHCOOA' oder NH₂,

p 0, 1, 2 oder 3

bedeuten;

30



- 15 R^2 H, OH, COOA', CONH₂, Het, CF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOOA',
[C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pAr,
 R^3 H oder A,
Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA'
substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl,
Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl,
Ar Phenyl,
20 R^4 H oder A,
 $R^{4'}$ H, A, NHCOOA' oder NH₂,
p 0, 1, 2 oder 3
bedeuten,

25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die
Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich
bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den
30 Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter
Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und

geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden
10 hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können durch nucleophile Substitution der Abgangsgruppe L der Verbindungen der Formel III, wobei L Cl, Br oder I bedeutet, durch den Piperazin-Stickstoff der Verbindung der Formel II unter
15 Standardbedingungen hergestellt werden.

Die Reaktionsbedingungen für nucleophile Substitutionen, wie zuvor beschrieben, sind dem Fachmann hinreichend bekannt, siehe auch Organikum, 17. Auflage, Deutscher Verlag für Wissenschaften, Berlin
20 1988.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen
25 Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Komponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III
30 kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions-

temperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-
10 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure
15 oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch
20 Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder
25 mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe
30 bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I

entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

5

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

10

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

15

20

25

30

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen

etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

5 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

10 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder
15 Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an
20 Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. die oben genannten.

25 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

30 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan

oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige
Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung
äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten
Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese
Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch
unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet
10 werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure,
Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder
Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure,
Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische,
alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder
15 mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure,
Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure,
Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure,
Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
20 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder
Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoesäure,
Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure,
Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin,
Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure,
25 Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und
disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht
unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder
Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium-
30 oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-,
insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die
entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

5

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als 5HT_{1A}- und/oder 5HT_{1D}- Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

10

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

20

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der

25

Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch

30

5 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren
15 Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
20 allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
25 Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sich zur Behandlung von menschlichen oder tierischen Krankheiten, insbesondere von Krankheiten des zentralen Nervensystems wie krankhafte Spannungszustände, Depression und/oder Psychosen, zur Verminderung von Nebenwirkungen bei der Behandlung von Bluthochdruck (z.B. mit α -Methyldopa), zur Behandlung von endoklinologischen und/oder
30 gynäkologischen Krankheiten, z.B. zur Behandlung von Agromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, dem postmenstruellen

Syndrom und unerwünschter Laktation in der Pubertät und zur Prophylaxe und Therapie von zerebralen Krankheiten (z.B. von Migräne) insbesondere in der Gerechtigkeit in ähnlicher Weise wie bestimmte Ergot-Alkaloide und zur Kontrolle und Prophylaxe von Hirninfarkt (Apoplexia cerebri) wie Hirnschlag und zerebraler Ischaemie, zur Behandlung von extrapyramidalen

5 Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuro-

10 leptika induziert werden, eignet. Darüber hinaus sind die pharmazeutischen Zubereitungen und Arzneimittel, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, zur Verbesserung des kognitiven Leistungsvermögens und zur Behandlung von Morbus-Alzheimer-Symptomen geeignet. Insbesondere eignen sich solche Arzneimittel zur Behandlung von

15 Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie und zur Bekämpfung von psychotischen Angstzuständen. Der Begriff Behandlung schließt im Rahmen der Erfindung Prophylaxe und Therapie menschlicher oder tierischer Krankheiten ein.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Verbindungen

20 der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren)

25 und/oder 5-HT_{1D}-Rezeptoren beteiligt sind.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

30 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertensivum.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I werden normalerweise analog zu bekannten, kommerziell erhältlichen pharmazeutischen Zubereitungen (z.B. von Bromocriptin und Dihydroergocornin), vorzugsweise in Dosen von zwischen 0,2 und 500 mg, insbesondere von zwischen 0,2 und 15 mg pro
5 Dosiseinheit verabreicht. Die tägliche Dosiseinheit ist zwischen 0,001 und 10 mg pro kg Körpergewicht. Geringe Dosen (von zwischen 0,2 und 1 mg pro Dosiseinheit, 0,001 bis 0,005 mg pro kg Körpergewicht) sind besonders geeignet für pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Migräne. Eine Dosis zwischen 10 und 50 mg pro Dosiseinheit wird für andere
10 Indikationen bevorzugt. Allerdings hängt die zu verabreichende Dosis von einer Vielzahl von Faktoren ab, z.B. von der Wirksamkeit der entsprechenden Komponente, dem Alter, dem Körpergewicht und der allgemeinen Verfassung des Patienten.

15 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
25 und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate
30 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit

10

Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

15

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

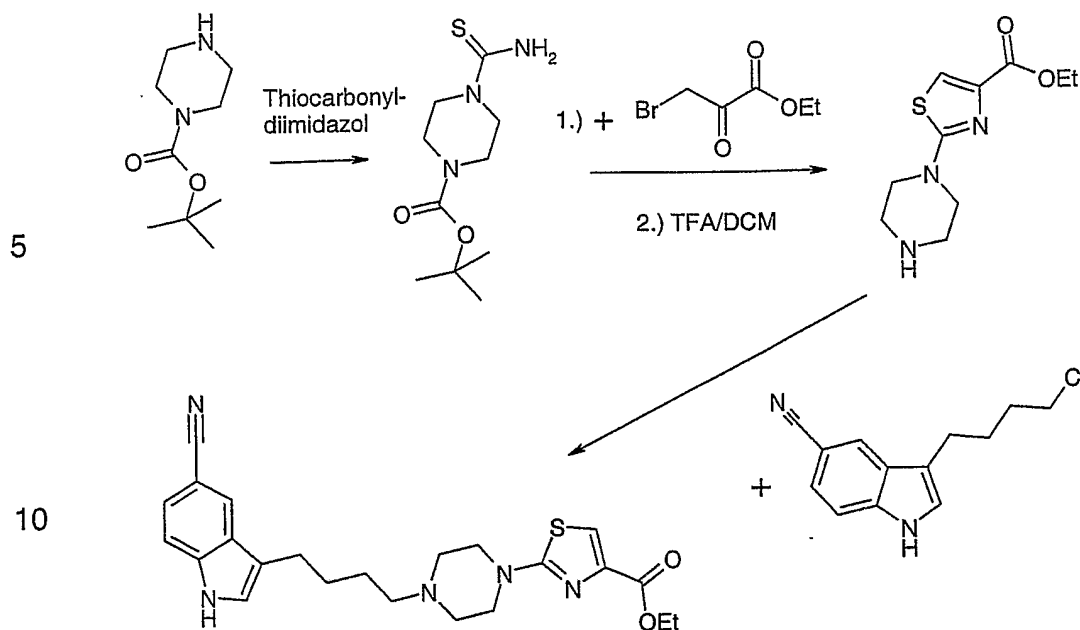
Beispiel 1

20

Die Synthese von 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester erfolgt analog nachstehendem Schema:

25

30



1.1 2,0 g (10,7 mmol) Piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester wird in THF (25 mL) gelöst, 2,1 g (11,7 mmol) Thiocarbonyldiimidazol zugeben und 5 h bei RT (Raumtemperatur) gerührt. Anschließend werden 10 mL Ammoniaklösung (25 % in Wasser) zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt 4-Thiocarbamoyl-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester ausfällt.

Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 65°C 18 h im Vakuumtrockenschrank getrocknet und roh weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2,3 g gelbliche Festschubstanz;

$[M+H]^+$ 246, $[M-55]^+$ 190 (HPLC-MS).

25

1.2 1,0 g (4,1 mmol) 4-Thiocarbamoyl-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester wird in DMF/Dioxan (20 mL, 1:1) aufgenommen, 0,8 g (4,1 mmol) Ethylbrompyruvat zugegeben und 18 h bei 70 °C gerührt. Die abgekühlte Lösung wird mit Diethylether (30 mL) versetzt, wobei das Produkt 4-(4-Ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-piperazine-1-carbonsäure-tert.-butylester als HBr-Salz ausfällt. Das Rohprodukt wird abfiltriert und in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (20 mL, 1:1) aufgenommen, 30 min bei

30

RT gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand nach Aufschlammung in Wasser gefriergetrocknet. Man erhält einen weißen Feststoff (2-Piperazin-1-yl-thiazol-4-carbonsäureethylester) hoher Reinheit. Ausbeute: 1,3 g weiße Festsubstanz, TFA-Salz; $[M+H]^+$ 242 (HPLC-MS).

5

1.3 131 mg (0,56 mmol) 3-(4-Chlor-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril (ebenso kann die entsprechende Iodverbindung eingesetzt werden) und 200 mg (0,56 mmol) 2-Piperazin-1-yl-thiazol-4-carbonsäureethylester wird in *N*-Methylpyrrolidon (4 mL) aufgenommen und bei RT 0,22 g (1,7 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben. Die Lösung wird 18 h bei 100°C gerührt, das Lösungsmittel von der abgekühlten Reaktionsmischung größtenteils entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/Methanol, 9:1). Das aufgereinigte Produkt (2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester) wird auf übliche Weise in das HCl-Salz überführt. Ausbeute: 120 mg weiße Festsubstanz, HCl-Salz; $[M+H]^+$ 439 (HPLC-MS).

10

15

Beispiel 2

20 Herstellung von 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid

100 mg (0,19 mmol) 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester x HCl wird in Ethanol (2 mL) vorgelegt, bei RT 2 mL Ammoniaklösung (25 %ig in Wasser) zugetropft und 18 h bei RT gerührt.

25

Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, jeweils einmal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ (wasserfrei) getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats entfernt.

30

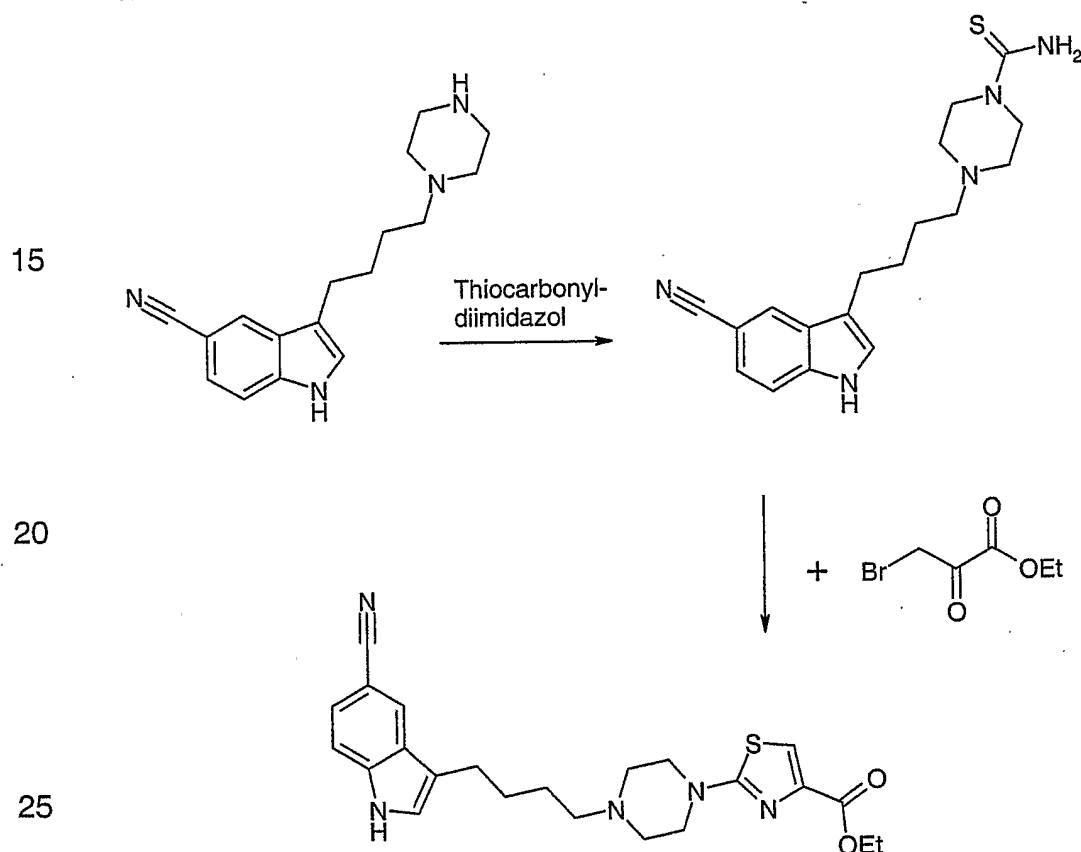
Das Rohprodukt wird in 0,1 m HCl-Lösung in 2-Propanol aufgenommen, 5 min im Ultraschallbad behandelt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Ausbeute: 74 mg 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid, HCl Salz; $[M+H]^+$ 410 (HPLC-MS).

5

Beispiel 3

Eine alternative Synthese von 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester erfolgt analog nachstehendem Schema:

10



20

25

30

3.1 2,0 g (7,1 mmol) 3-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril wird in THF/DMF (10 mL, 1:1) gelöst, 1,4 g (7,8 mmol) Thiocarbonyl-diimidazol zugeben und 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird 8 mL Ammoniaklösung (25 % in Wasser) zugegeben und 18 h bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt (4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-carbothioamid) ausfällt.

5 Das Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 65°C 18 h im Vakuumtrockenschrank getrocknet und roh weiter umgesetzt.
Ausbeute: 1,7 g gelbliche Festsubstanz, $[M+H]^+$ 342 (HPLC-MS).

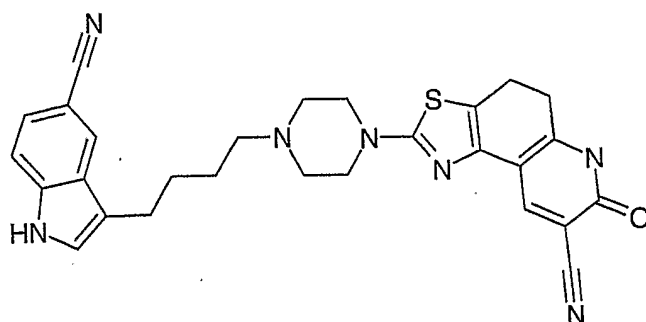
3.2 100 mg (0,3 mmol) 4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-carbothioamid wird in DMF/Dioxan (4 mL, 1:1) aufgenommen, 79 mg (0,3
10 mmol) Ethylbrompyruvat zugegeben und 18 h bei 70 °C gerührt. Die abgekühlte Lösung wird mit Diethylether (10 mL) versetzt, wobei das Produkt (2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester) mit hoher Reinheit ausfällt.
Ausbeute: 110m g gelbliche Festsubstanz, HBr Salz;
15 $[M+H]^+$ 439 (HPLC-MS).

Beispiel 4

20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Chlor-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril mit den entsprechenden Piperazinderivaten die nachstehenden Verbindungen

5-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-isoxazol-3-carbonsäureethylester, $[M+H]^+$ 506;
25 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[4,5-*f*]chinolin-8-carbonitril, $[M+H]^+$ 511

5



10

3-(4-{4-[4-(2-Oxo-2*H*-chromen-3-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-
1*H*-indol-5-carbonitril, $[M+H]^+$ 511;

3-(4-{4-[4-(4-Ethyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-
carbonitril, $[M+H]^+$ 395;

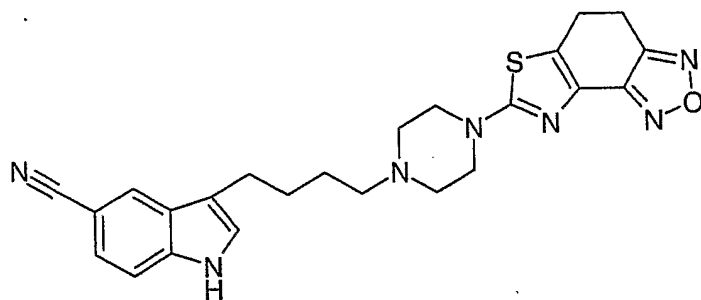
3-(4-{4-[4-(5-Methyl-4-trifluormethyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-
1*H*-indol-5-carbonitril, $[M+H]^+$ 449;

15

3-(4-{4-[4-(3-Chlor-thiophen-2-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-
1*H*-indol-5-carbonitril, $[M+H]^+$ 483;

3-(4-{4-[4-(4,5-Dihydro-2-oxa-6-thia-1,3,8-triaza-as-indacen-7-yl)-
piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril, $[M+H]^+$ 461

20



25

3-(4-{4-[4-(4-Pyridin-3-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-
carbonitril, $[M+H]^+$ 444;

30

3-(4-{4-[4-(1-{N-Benzoyloxycarbonyl-amino}-2-phenyl-ethyl)-thiazol-2-
yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril, $[M+H]^+$ 620;

3-(4-{4-[4-(1*H*-Indol-3-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-
carbonitril, $[M+H]^+$ 482;

3-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-buttersäureethylester, $[M+H]^+$ 495.

Beispiel 5

5

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus 3-(4-{4-[4-(1-{N-Benzoyloxycarbonyl-amino}-2-phenyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril erfolgt nach üblichen Standardmethoden durch Hydrierung.

Man erhält die Verbindung

10

3-(4-{4-[4-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril.

15

20

25

30

Beispiel 6

Die Synthese von 2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

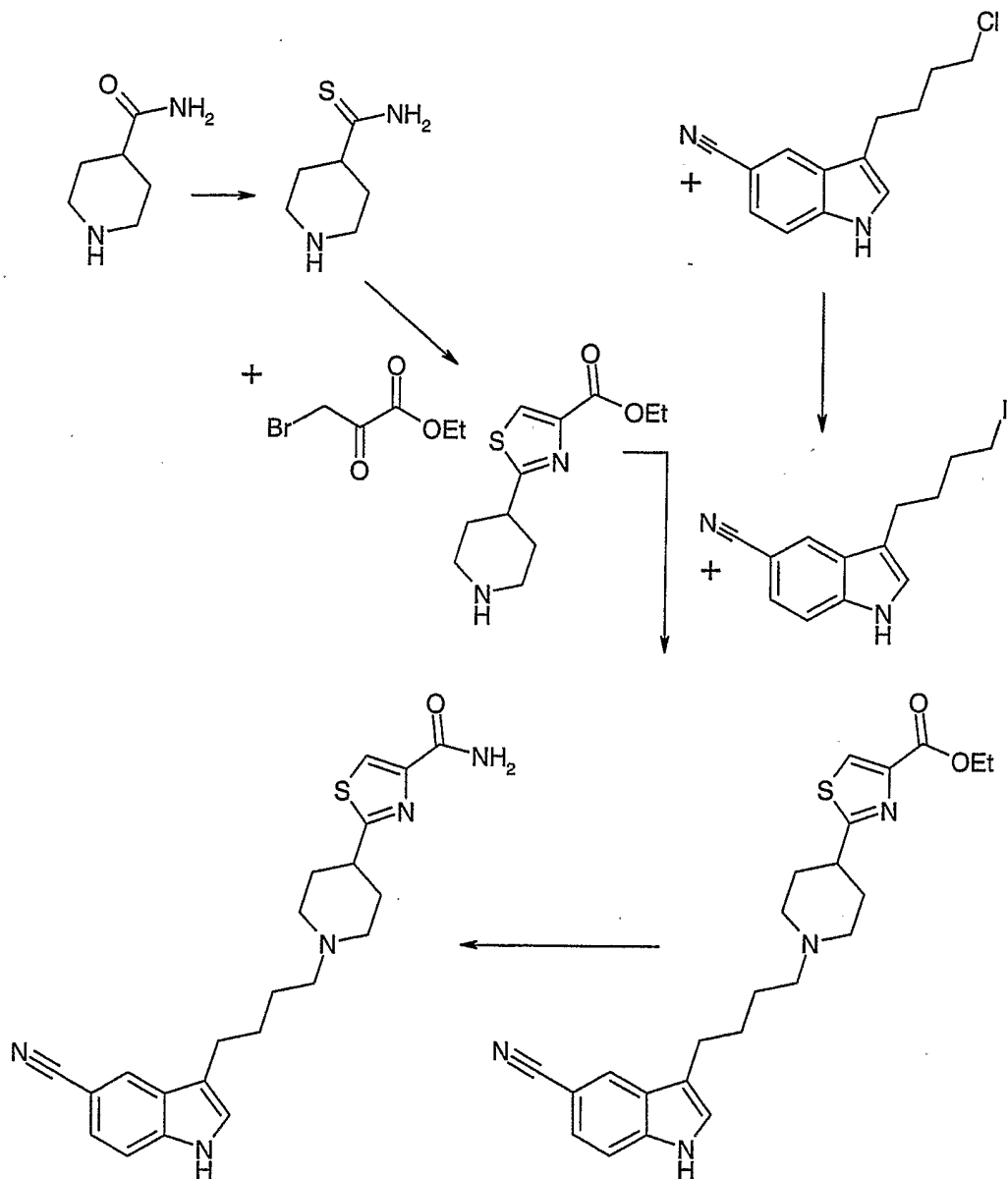
10

15

20

25

30



6.1 1,0 g (7,8 mmol) Piperidin-4-carbonsäureamid und 1,6 g (3,9 mmol) Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-[1,3,2,4]dithia-

diphosphetan 2,4-disulfid) werden in Pyridin/Dioxan (50 mL, 1:1) aufgenommen und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der nach Abkühlung ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

5 Ausbeute: 1,1 g gelbe Festsubstanz (Piperidin-4-carbothioamid)
[M+H]⁺ 145 (HPLC-MS).

6.2 1,0 g (6,9 mmol) Piperidin-4-carbothioamid wird in DMF/Dioxan (30 mL, 1:1) aufgenommen, 1,3 g (6,9 mmol) Ethylbrompyruvat zugegeben und
10 18 h bei 70 °C gerührt. Die abgekühlte Lösung wird mit Diethylether (30 mL) versetzt, wobei das Produkt (2-Piperidin-4-yl-thiazol-4-carbonsäure-ethylester) als gelblicher Feststoff ausfällt.
Ausbeute: 1,8 g gelbliche Festsubstanz, HBr-Salz; [M+H]⁺ 241 (HPLC-MS).

15 6.3 1,0 g (4,3 mmol) 3-(4-Chlor-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril wird in Aceton (50 mL) aufgenommen, 3,9 g (25,8 mmol) NaI und 5 g Molekularsieb (0,3 nm Perlform, 2mm, Merck) zugegeben und 16 h bei Rückfluss gerührt. Die erkaltete Suspension wurde filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Das Rohmaterial (3-(4-Iod-butyl)-1*H*-indol-5-
20 carbonitril) wird ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.
Ausbeute: 1,2 g weiße Festsubstanz, [M+H]⁺ 325 (HPLC-MS).

6.4 200 mg (0,62 mmol) 3-(4-Iod-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril und 200 mg (0,62 mmol) 2-Piperidin-4-yl-thiazol-4-carbonsäureethylester x HBr wird
25 in *N*-Methylpyrrolidon (4 mL) aufgenommen und bei RT 0,24 g (1,9 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben. Die Lösung wird 18 h bei 100°C gerührt, das Lösungsmittel von der abgekühlten Reaktionsmischung größtenteils entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat/Methanol, 9:1). Das aufgereinigte Produkt (2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-
30 indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester wird auf übliche Weise in das HCl-Salz überführt.

Ausbeute: 202 mg weiße Festsubstanz, HCl Salz;
[M+H]⁺ 438 (HPLC-MS).

Beispiel 7

5

Herstellung von 2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid

10

100 mg (0,23 mmol) 2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester wird in Ethanol (2 mL) vorgelegt, bei RT 2 mL Ammoniaklösung (25 %ig in Wasser) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt.

Das Rohprodukt wird in 0,1 M HCl-Lösung (in 2-Propanol) aufgenommen, 5 min im Ultraschallbad behandelt und der entstandene Feststoff abfiltriert.

15

Ausbeute: 78 mg weiße Festsubstanz, HCl Salz; [M+H]⁺ 409 (HPLC-MS).

Beispiel 8

20

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Chlor-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril mit den entsprechenden Piperazinderivaten die nachstehenden Verbindungen

3-[4-(4-Thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1*H*-indol-5-carbonitril, ESI 367;

25

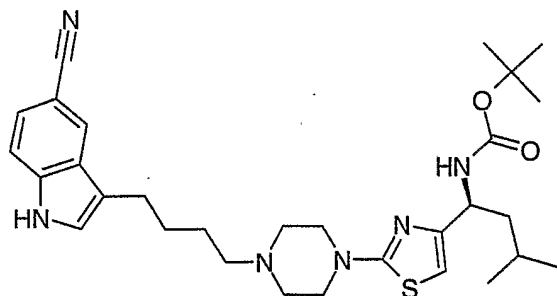
3-[4-[4-(4-Hydroxy-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-1*H*-indol-5-carbonitril, ESI 383;

3-[4-[4-(4-Pyridin-2-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-1*H*-indol-5-carbonitril, ESI 444;

30

3-[4-[4-(4-Pyridin-4-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-1*H*-indol-5-carbonitril, ESI 444;

[1-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-butyl-carbaminsäure-*tert.*-butylester



, ESI 552;

3-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-butylamid, ESI 466.

Beispiel 9

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus [1-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-butyl]-carbaminsäure-*tert.*-butylester erfolgt nach üblichen Standardmethoden durch Hydrierung. Man erhält die Verbindung

3-(4-{4-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril, ESI 452.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5 **Beispiel A: Injektionsgläser**

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

Beispiel B: Suppositorien

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

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in
25 Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

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

Beispiel E: Tabletten

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

Beispiel F: Dragees

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

Beispiel G: Kapseln

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

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

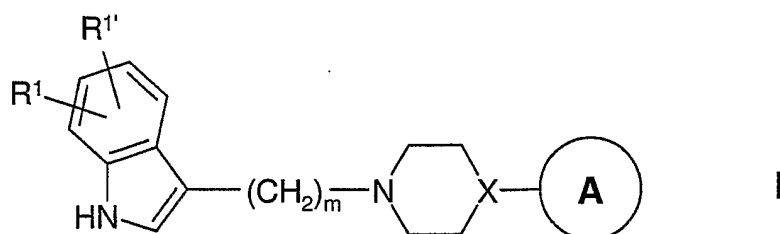
Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß
30 (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

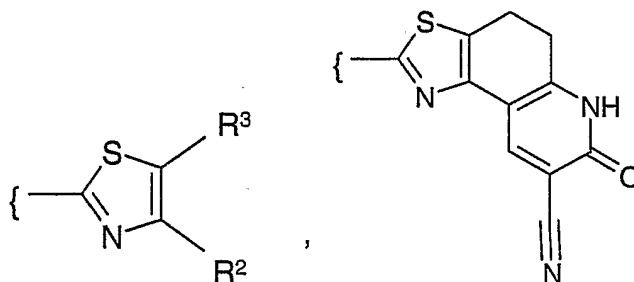


10

worin

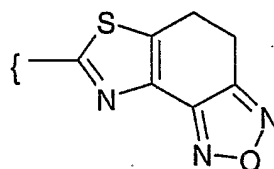
X N oder CH,

15



20

oder



25

$R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, CN, Hal, COR^4 oder CH_2R^4 ,

30

R^2 H, A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO, COA', SO_2A' , NH_2 , NHA, NA_2 , CH_2NA_2 , NHCOA, NHCOAr, NHCOOA, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, CH_2NHSO_2A , $NHCONH_2$, NHCONHA, $NHCONA_2$, $NHCONHAr$, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , $CH_2SO_2NH_2$, CH_2SO_2NHA , $CH_2SO_2NA_2$, $[C(R^4R^{4'})]_pCN$, $[C(R^4R^{4'})]_pCF_3$, $[C(R^4R^{4'})]_pCOR^4$, $[C(R^4R^{4'})]_pAr$, $[C(R^4R^{4'})]_pA$, oder $[C(R^4R^{4'})]_pHet$,

R^3 H, A, $[C(R^4R^{4'})]_pAr$ oder $[C(R^4R^{4'})]_pHet$,

- 5 R^2 und R^3 zusammen auch $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ worin 1 oder 2 $\text{CH}-$ und/oder CH_2 -Einheiten durch N ersetzt sein können und/oder 1, 2, 3 oder 4 H-Atome durch Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, CONH_2 , NHCOA, NHCONH_2 , NHSO_2A , CHO, COA, SO_2NH_2 oder $\text{S(O)}_o\text{A}$ substituiert sein können,
- R^4 , $R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 oder NHCOOA' ,
- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, CONH_2 , NHCOA, NHCONH_2 , NHSO_2A , CHO, COA, SO_2NH_2 oder $\text{S(O)}_o\text{A}$, substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, $=\text{S}$, $=\text{NH}$, Hal, A, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Cycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$, NO_2 , CN, $-(\text{CH}_2)_o\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-COOA}$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_o\text{-NHCOA}$, NHCONH_2 , $-(\text{CH}_2)_o\text{-NHSO}_2\text{A}$, CHO, COA', SO_2NH_2 und/oder $\text{S(O)}_o\text{A}$ substituiert sein kann,
- 20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 25 A' Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,
- Hal F, Cl, Br oder I und
- m 2, 3, 4, 5 oder 6
- n 1, 2, 3 oder 4,
- o 0, 1 oder 2,
- 30 p 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

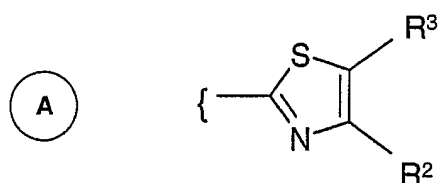
- 5 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 R^1 CN oder F,
 $R^{1'}$ H
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
3. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-2, worin
 R^2 H, OH, COOA', CONH₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴,
15 [C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pA, oder [C(R⁴R^{4'})]_pHet,
 R^3 H oder A
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.
4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
 Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA'
 substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
25 Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl Imidazolyl, Thiazolyl,
 Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
30 Verhältnissen.
5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

Ar Phenyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

10



R^2 H, OH, COOA', CONH₂, Het, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃,
[C(R⁴R^{4'})]_pCOOA', [C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pAr,

R^3 H oder A,

15

Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA'
substituiertes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl Imidazolyl, Thiazolyl,
Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl,

Ar Phenyl,

20

R^4 H oder A,

$R^{4'}$ H, A, NHCOOA' oder NH₂,

p 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und

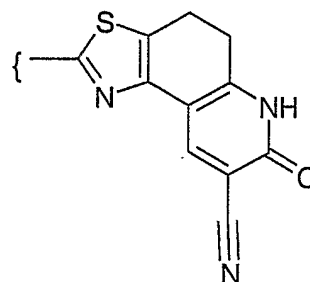
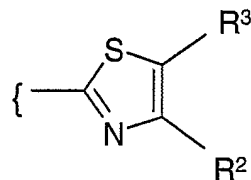
25

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

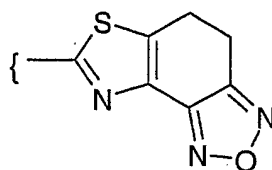
30

5



10

oder



15

R^2 H, OH, COOA', CONH₂, Het, CF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOOA',
[C(R⁴R^{4'})]_pA oder [C(R⁴R^{4'})]_pAr,

R^3 H oder A,

Het unsubstituiertes oder einfach durch Hal oder COOA' substituier-
tes Chromen-2-on-yl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Isochinolyl,

20

Ar Phenyl,

R^4 H oder A,

$R^{4'}$ H, A, NHCOOA' oder NH₂,

p 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1

30

2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid,

2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-carbonsäureethylester,

5-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-isoxazol-3-carbonsäureethylester,

5 2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[4,5-*f*]chinolin-8-carbonitril,

3-(4-{4-[4-(2-Oxo-2*H*-chromen-3-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

10 3-{4-[4-(4-Ethyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-{4-[4-(5-Methyl-4-trifluormethyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-(4-{4-[4-(3-Chlor-thiophen-2-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

15 3-{4-[4-(4,5-Dihydro-2-oxa-6-thia-1,3,8-triaza-as-indacen-7-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-{4-[4-(4-Pyridin-3-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

20 3-(4-{4-[4-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-(4-{4-[4-(1-{N-Benzoyloxycarbonyl-amino}-2-phenyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-(4-{4-[4-(1*H*-Indol-3-yl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

25 3-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-buttersäureethylester,

2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäureamid,

30 2-{1-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperidin-4-yl}-thiazol-4-carbonsäurerethylester,

3-[4-(4-Thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-{4-[4-(4-Hydroxy-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

3-{4-[4-(4-Pyridin-2-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

5 3-{4-[4-(4-Pyridin-4-yl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1*H*-indol-5-carbonitril,

[1-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-butyl-carbaminsäure-*tert.*-butylester,

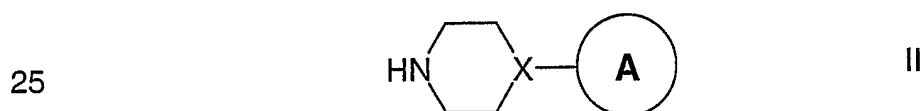
10 3-(2-{4-[4-(5-Cyan-1*H*-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-thiazol-4-yl)-3-methyl-butyramid,

3-(4-{4-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-thiazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1*H*-indol-5-carbonitril,

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
20 Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II

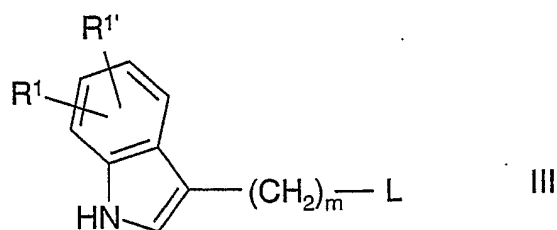


worin

 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

30



5

worin

L Cl, Br oder I bedeutet und R^1 , $R^{1'}$ und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

10

und/oder

einen Rest (A) in einen anderen Rest (A) umwandelt,

15

indem man einen Ester in eine Aminocarbonylgruppe umwandelt, oder eine Aminschutzgruppe abspaltet,

und/oder

20

eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze und/oder Solvate umwandelt.

25

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als 5HT_{1A}- und/oder 5HT_{1D}- Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

30

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines
Arzneimittels.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit dem
Serotonin-Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen
hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren) und/oder 5-HT_{1D}-
Rezeptoren beteiligt sind.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines
Arzneimittels als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum
und/oder Antihypertensivum.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich

- deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Psychosen, der Symptome von Morbus-Alzheimer, krankhaften Angstzuständen, Übererregung, Hyperaktivität, Ausmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifende Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Depression, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme, sowie solcher Psychiatrischer Symptome in Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, zur Verminderung von kognitiven Leistungsstörungen oder zur Prophylaxe und Kontrolle von Hirninfarkten (Apoplexia cerebri), zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten oder zur Behandlung von extrapyramidalen Symptomen (EPS), die durch Neuroleptika induziert werden.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schizophrenie.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen.

19. Verwendung nach Anspruch 17, wobei es sich bei den Erkrankungen um Lathyrismus, Alzheimer, Parkinson, und Huntington handelt.

20. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 5 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihrer
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
10 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelswirkstoffs.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/14 C07D417/12 C07D513/04 A61K31/495 A61K31/454

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/17842 A (MERCK SHARP & DOHME ; CASTRO PINEIRO JOSE LUIS (GB); HENRY CAROLINE (G) 13 June 1996 (1996-06-13) cited in the application page 6, line 9 - page 7, line 28; claim 1 -----	1-20
A	WO 96/16056 A (MERCK SHARP & DOHME ; BAKER RAYMOND (GB); MADIN ANDREW (GB); MATASSA V) 30 May 1996 (1996-05-30) cited in the application page 6, line 21; claims 1-11 -----	1-20
A	EP 0 464 604 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 8 January 1992 (1992-01-08) the whole document -----	1-20
A	US 3 188 313 A (SYDNEY ARCHER) 8 June 1965 (1965-06-08) the whole document -----	1-20

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2004

Date of mailing of the international search report

03/02/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/11132

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

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

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

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

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

According to the description, page 8, the expression "pharmaceutically applicable derivatives" used in claims 1-7 and 11-20 comprises both salts and prodrugs. Without structural details "prodrugs" are undefined (PCT Article 6) and therefore cannot be searched. This portion of the claims has not been searched and is not subject to international preliminary examination.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11132

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9617842	A	13-06-1996	AU 699281 B2	26-11-1998
			AU 3932195 A	26-06-1996
			CA 2207201 A1	13-06-1996
			EP 0796258 A1	24-09-1997
			WO 9617842 A1	13-06-1996
			JP 10509721 T	22-09-1998
			US 6025374 A	15-02-2000
WO 9616056	A	30-05-1996	AU 698871 B2	12-11-1998
			AU 3875095 A	17-06-1996
			CA 2205661 A1	30-05-1996
			EP 0793661 A1	10-09-1997
			WO 9616056 A1	30-05-1996
			JP 10509165 T	08-09-1998
			US 5854247 A	29-12-1998
EP 0464604	A	08-01-1992	US 5077293 A	31-12-1991
			AT 120462 T	15-04-1995
			AU 643765 B2	25-11-1993
			AU 7403791 A	02-01-1992
			CA 2045359 A1	30-12-1991
			CY 1857 A	05-04-1996
			DE 69108461 D1	04-05-1995
			DE 69108461 T2	27-07-1995
			DK 464604 T3	12-06-1995
			EP 0464604 A2	08-01-1992
			ES 2071169 T3	16-06-1995
			FI 913117 A	30-12-1991
			GR 3015585 T3	30-06-1995
			HK 109695 A	14-07-1995
			IE 912279 A1	01-01-1992
			JP 4230377 A	19-08-1992
			JP 8019123 B	28-02-1996
			MX 9202844 A1	30-06-1992
			PT 98114 A ,B	31-03-1992
			ZA 9105036 A	24-02-1993
US 3188313	A	08-06-1965	CH 405314 A	15-01-1966
			CH 399465 A	30-09-1965
			DE 1445151 A1	09-01-1969
			GB 944443 A	
			SE 342627 B	14-02-1972
			US 3146234 A	25-08-1964
			US 3135794 A	02-06-1964

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11132

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9617842	A	13-06-1996	AU 699281 B2	26-11-1998
			AU 3932195 A	26-06-1996
			CA 2207201 A1	13-06-1996
			EP 0796258 A1	24-09-1997
			WO 9617842 A1	13-06-1996
			JP 10509721 T	22-09-1998
			US 6025374 A	15-02-2000
WO 9616056	A	30-05-1996	AU 698871 B2	12-11-1998
			AU 3875095 A	17-06-1996
			CA 2205661 A1	30-05-1996
			EP 0793661 A1	10-09-1997
			WO 9616056 A1	30-05-1996
			JP 10509165 T	08-09-1998
			US 5854247 A	29-12-1998
EP 0464604	A	08-01-1992	US 5077293 A	31-12-1991
			AT 120462 T	15-04-1995
			AU 643765 B2	25-11-1993
			AU 7403791 A	02-01-1992
			CA 2045359 A1	30-12-1991
			CY 1857 A	05-04-1996
			DE 69108461 D1	04-05-1995
			DE 69108461 T2	27-07-1995
			DK 464604 T3	12-06-1995
			EP 0464604 A2	08-01-1992
			ES 2071169 T3	16-06-1995
			FI 913117 A	30-12-1991
			GR 3015585 T3	30-06-1995
			HK 109695 A	14-07-1995
			IE 912279 A1	01-01-1992
			JP 4230377 A	19-08-1992
			JP 8019123 B	28-02-1996
			MX 9202844 A1	30-06-1992
			PT 98114 A ,B	31-03-1992
			ZA 9105036 A	24-02-1993
US 3188313	A	08-06-1965	CH 405314 A	15-01-1966
			CH 399465 A	30-09-1965
			DE 1445151 A1	09-01-1969
			GB 944443 A	
			SE 342627 B	14-02-1972
			US 3146234 A	25-08-1964
			US 3135794 A	02-06-1964

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/11132

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/14 C07D417/12 C07D513/04 A61K31/495 A61K31/454

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96/17842 A (MERCK SHARP & DOHME ; CASTRO PINEIRO JOSE LUIS (GB); HENRY CAROLINE (G) 13. Juni 1996 (1996-06-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 9 - Seite 7, Zeile 28; Anspruch 1	1-20
A	WO 96/16056 A (MERCK SHARP & DOHME ; BAKER RAYMOND (GB); MADIN ANDREW (GB); MATASSA V) 30. Mai 1996 (1996-05-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 21; Ansprüche 1-11	1-20
A	EP 0 464 604 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 8. Januar 1992 (1992-01-08) das ganze Dokument	1-20
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Januar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 188 313 A (SYDNEY ARCHER) 8. Juni 1965 (1965-06-08) das ganze Dokument -----	1-20

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

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

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Der in den Ansprüchen 1-7 und 11-20 verwendete Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Derivate" enthält gemäss Beschreibung, Seite 8 sowohl Salze als auch prodrugs. Ohne strukturelle Angaben sind prodrugs unbestimmt (Artikel 6 PCT) und lassen sich daher auch nicht recherchieren. Dieser Teil der Ansprüche ist nicht recherchiert und auch nicht Gegenstand der Internationalen vorläufigen Prüfung.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Klartenzeichen

PCT/EP 03/11132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9617842	A	13-06-1996	AU 699281 B2 26-11-1998
		AU 3932195 A 26-06-1996	
		CA 2207201 A1 13-06-1996	
		EP 0796258 A1 24-09-1997	
		WO 9617842 A1 13-06-1996	
		JP 10509721 T 22-09-1998	
		US 6025374 A 15-02-2000	
WO 9616056	A	30-05-1996	AU 698871 B2 12-11-1998
		AU 3875095 A 17-06-1996	
		CA 2205661 A1 30-05-1996	
		EP 0793661 A1 10-09-1997	
		WO 9616056 A1 30-05-1996	
		JP 10509165 T 08-09-1998	
		US 5854247 A 29-12-1998	
EP 0464604	A	08-01-1992	US 5077293 A 31-12-1991
		AT 120462 T 15-04-1995	
		AU 643765 B2 25-11-1993	
		AU 7403791 A 02-01-1992	
		CA 2045359 A1 30-12-1991	
		CY 1857 A 05-04-1996	
		DE 69108461 D1 04-05-1995	
		DE 69108461 T2 27-07-1995	
		DK 464604 T3 12-06-1995	
		EP 0464604 A2 08-01-1992	
		ES 2071169 T3 16-06-1995	
		FI 913117 A 30-12-1991	
		GR 3015585 T3 30-06-1995	
		HK 109695 A 14-07-1995	
		IE 912279 A1 01-01-1992	
		JP 4230377 A 19-08-1992	
		JP 8019123 B 28-02-1996	
		MX 9202844 A1 30-06-1992	
		PT 98114 A ,B 31-03-1992	
		ZA 9105036 A 24-02-1993	
US 3188313	A	08-06-1965	CH 405314 A 15-01-1966
		CH 399465 A 30-09-1965	
		DE 1445151 A1 09-01-1969	
		GB 944443 A	
		SE 342627 B 14-02-1972	
		US 3146234 A 25-08-1964	
		US 3135794 A 02-06-1964	