

ÚJ INDOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZER KÉSZÍTMÉNYIEK KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K i v o n a t

- 5 A találmány az (I) általános képletű vegyületekre és ezek enantiomerjeire, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik. Az (I) általános képletben
- A jelentése oxigén- vagy kénatom;
- n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;
- m értéke 2 vagy 3;
- 10 W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
- Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
- a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-, arilalkil- vagy acilcsoport;
- 15 R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, alkil-, alkoxi-, alkilszulfanil-, alkilszulfonil-, hidroxil-, hidroxialkil-, alkoxikarbonil-, acil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, trifluormetil- vagy trifluormetoxicsoportot vagy -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R¹⁵ és R¹⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, cikloalkil- vagy fenil-
- 20 csoportot jelent vagy R¹⁵ és R¹⁶ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képez azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;
- R⁷ és R^{7'} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilénecsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot;
- 25 R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, fenil-, tiofenil-, alkoxi-, alkilszulfanil-, alkilszulfonil-, hidroxil-, formil-, acil-, acilamino-, aminokarbonil-, alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, alkilaminokarbonilamino- vagy dialkilaminokarbonilaminocsoportot vagy -NR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R¹³ és R¹⁴ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.
- 30

- 2 -

A találmány szerinti vegyületekkel többek között általános szorongásos rendellenesség, pánikrendellenesség, obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, szociális fóbia és táplálkozásbeli rendellenesség, továbbá neurológiai rendellenességek, például pszichózis kezelhető.

PK

Jelölés: ábra - (I) ábr. képlet

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

ÚJ INDOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

A találmány új, az 5-HT_{1A} receptorokhoz kötődni képes heteroaril-származékokra, 10 közelebből indol-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a találmány szerinti vegyületek bizonyos pszichiátriai és neurológiai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik. Számos találmány szerinti vegyület ugyanakkor hatékony szerotonin újrafelvételt inhibi-

15 Továbbá számos találmány szerinti vegyület hat a dopamin D₃ és D₄ receptorokon, így hasznosítható pszichózis kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására is.

Klinikai és farmakológiai tanulmányok megmutatták, hogy az 5-HT_{1A} agonisták és részleges agonisták felhasználhatók viselkedésbeli zavarok, így például általános szorongási zavar, pánikrendellenességek, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió és agresz-

20 szíó kezelésére.

Az is ismertetésre került a szakirodalomban, hogy az 5-HT_{1A} ligandumok felhasználhatók ischémia kezelésére.

Schechter és munkatársai a Serotonin, 2. kötet, 7. kiadás (1997) szakirodalmi helyen preklinikai és klinikai vizsgálati eredmények alapján áttekintést adnak az 5-HT_{1A} antagonis-

25 tákról és ezek lehetséges terápiás alkalmazásáról. Megállapítják, hogy az 5-HT_{1A} antagonisták hasznosíthatók lehetnek skizofrénia, időskori elmebaj és Alzheimer-kórral együtt járó elmebaj kezelésére, illetve SSRI-antidepresszánsokkal kombinációban depresszió kezelésére.

Az 5-HT_{1A} újrafelvételt inhibáló vegyületek jól ismert antidepresszáns hatóanyagok, így felhasználhatók pánikrendellenességek és szociális fóbiák kezelésére.

30 Egy, a szerotonin újrafelvételét gátló vegyület és egy 5-HT_{1A} receptor antagonista együttes alkalmazásának hatását számos tanulmányban vizsgálták [Innis, R. B. és munkatársai: Eur. J. Pharmacol., 143, 195-204 (1987); Gartside, S. E.: Br. J. Pharmacol., 115, 1064-1070 (1995); Blier, P. és munkatársai: Trends Pharmacol. Sci., 15, 220 (1994)]. Ezekben a vizsgálatokban megállapították, hogy 5-HT_{1A} receptor antagonisták és szerotonin újrafelvéte-

lét gátló vegyületek együttes alkalmazása a terápiás hatás gyorsabb megjelenését teszi lehetővé.

A dopamin D_4 receptorok a dopamin D_2 -típusú receptorok családjába tartoznak. Az utóbbiakat tekintik neuroleptikumok antipszichotikus hatásáért felelősöknek. A dopamin D_4 receptorok elsősorban az agynak a striatumtól eltérő területein helyezkednek el, ami arra utal, hogy a dopamin D_4 receptor ligandumok antipszichotikus hatásúak és mentesek extrapiramidális aktivitástól.

Így tehát a dopamin D_4 receptor ligandumok pszichózis és skizofrénia pozitív szimptomái kezelése vonatkozásában potenciális hatóanyagok, továbbá olyan vegyületek, amelyek kombinált hatásokat fejtenek ki a dopamin D_4 receptorokon és a szerotonerg receptorokon, ami további járulékos előnyt jelenthet skizofrénia negatív szimptomái, így például szorongás és depresszió, továbbá alkoholizmus, kedélyállapot szabályozásával kapcsolatos rendellenességek, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, ischémiás megbetegedések, migrén, időskori elmebaj és kardiovaszkuláris rendellenesség kezelésében, illetve az alvásminőség javításában.

A dopamin D_3 receptorok is a dopamin D_2 -típusú receptorok családjába tartoznak. Egy antipszichotikus hatóanyag D_3 antagonistá tulajdonságai csökkenthetik a negatív szimptomákat és a kognitív tevékenység hiányait, aminek eredménye lehet javított mellékhatásprofil EPS és hormonális változások vonatkozásában.

Így tehát az 5-HT_{1A} receptorokon ható ágensek - mind agonisták, mind antagonisták - feltételezhetően hatásosak pszichiátriai és neurológiai rendellenességek terápiájában, ezért irántuk igen nagy az igény az orvostudomány részéről. Továbbá olyan antagonisták, amelyek egyidejűleg hatásos szerotonin újrafelvételt inhibáló aktivitásúak és/vagy D_4 és/vagy D_3 aktivitásúak, különösen hatékonyak lehetnek különböző pszichiátriai és neurológiai rendellenesség kezelésében.

A korábbiakban a szakirodalomban a találmány szerinti vegyületek szerkezetéhez igen hasonló szerkezetű vegyületek már ismertetésre kerültek. Így például a WO 99/55672 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan indol-származékokat ismertetnek többek között, amelyek affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptorok és a D_2 receptorok irányában. A 900 792 számú európai szabadalmi leírásban olyan indol-származékokat ismertetnek, amelyek 5-HT_{1A} és 5-HT_{1D} receptorok vonatkozásában hatékonyak, továbbá a D_2 receptorok ligandumjai.

Felismertük, hogy az indol-származékok egy következőkben ismertetésre kerülő csoportja különösen előnyösen hasznosítható mint 5-HT_{1A} ligandum. Felismertük továbbá, hogy

ezeknek a vegyületeknek más, nagy mértékben előnyös tulajdonságai vannak, azaz például hatékony szerotonin újrafelvételt inhibáló aktivitásuk és/vagy a D₄ receptorok vonatkozásában affinitást mutatnak.

A fentiek alapján a találmány az (I) általános képletű vegyületekre és ezek enantiomerjeire, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik.

Az (I) általános képletben

A jelentése oxigén- vagy kénatom;

n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;

m értéke 2 vagy 3;

W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy acilcsoport;

R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfanil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxi-, hidroxi(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonil-, acil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, trifluormetil- vagy trifluormetoxicsoportot vagy -NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R¹⁵ és R¹⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R¹⁵ és R¹⁶ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képez azal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;

R⁷ és R^{7'} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilencsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot;

R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, fenil-,

tiofenil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilsulfanil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilsulfonil-, hidroxi-, formil-, acil-, acilamino-, amino-karbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot vagy $-NR^{13}R^{14}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R^{13} és R^{14} 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amely-

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, továbbá gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyagok közül legalább egyet tartalmaznak.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók szerotonin újrafelvételének gátlása és az $5-HT_{1A}$ receptorok antagonizálása útján kezelhető rendellenességek vagy megbetegedések kezelésére.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyekkel $5-HT_{1A}$ receptorokra és dopamin D_4 receptorokra kifejtett hatásra érzékeny rendellenességek vagy megbetegedések kezelhetők.

Közelebbről, a találmány az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók viselkedésbeli rendellenességek, például általános szorongásos rendellenesség, pánikrohamok, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió, szociális fóbiák és táplálkozási rendellenességek, továbbá pszichiátriai rendellenességek, így például pszichózis és neurológiai rendellenességek kezelésére.

Az $5-HT_{1A}$ receptorok vonatkozásában kifejtett antagonistá hatásuk és a szerotonin újrafelvételt inhibáló hatásuk kombinált megjelenésére tekintettel a találmány szerinti vegyületek különösen értékesek abból a szempontból, hogy depresszió kezelésénél hatásuk megkezdése gyorsan jelentkezik. Így a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók depresszió kezelésére olyan betegeknél, akik rezisztensek a jelenleg forgalomban lévő antidepresszánsokkal végrehajtott kezelésre.

A találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} és D₄ receptorok vonatkozásában. Így a találmány szerinti vegyületek előnyösen alkalmazhatók olyan gyógyászati készítmények előállításánál, amelyekkel viselkedésbeli rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenességek, pánikrohamok, obszesszív-kompulzív rendellenességek, depresszió, szociális fóbiák és táplálkozásbeli rendellenességek, továbbá pszichiátriai rendellenességek, így például pszichózis és neurológiai rendellenességek kezelhetők.

Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, n értéke előnyösen 2, 3 vagy 4; W jelentése előnyösen nitrogénatom; Q jelentése nitrogénatom; egy másik előnyös kiviteli alak értelmében Q jelentése szénatom vagy metincsoport; R⁷ és R^{7'} jelentése előnyösen egyaránt hidrogénatom; R¹ jelentése előnyösen hidrogénatom; R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése előnyösen hidrogénatom; valamint R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ előnyösen egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi- vagy aminocsoportot vagy -NR¹³R¹⁴ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent; vagy R¹³ és R¹⁴ együtt piperidin- vagy pirrolidingyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

Még inkább előnyösen R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ és R¹² egymástól függetlenül metil-, ciklopropil-, trifluormetil-, ciano-, piperidinil- vagy fenilcsoportot vagy klór- vagy brómatomot jelent.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek közül a következőkben felsorolt vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik:

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1a

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-trifluormetilnikotinonitril, 1b

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin, 1c

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril, 1d

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-klórpipridin, 1e

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-brómpipridin, 1f

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1g

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-5-klórpipridin, 1h

2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1i

2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1j

2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1k

- 2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1l
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinamid, 2a
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2b
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilpiridin, 2c
5 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2d
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril,
2e
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2f
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}nikotinonitril, 2g
10 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metilpiridin, 2h
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid, 2i
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2j
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril, 2k
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2l
15 6-klór-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilnikotinonitril, 2m
6-klór-5-fluor-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2n
4,6-dimetil-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2o
5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2p
5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin,
20 2q
5-etil-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2r
2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, 2s.

Az „1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó lán-
cú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-,
25 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil- vagy 2-metil-1-propilcsoportot értjük.

Hasonló módon a 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok és 2-6 szénatomot tar-
talmazó alkinilcsoportok olyan, 2-6 szénatomot tartalmazó csoportok, amelyek legalább egy
kettős kötést, illetve hármas kötést tartalmaznak.

Az „1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport”, „1-6 szénatomot tartalmazó alkilszul-
30 fanilcsoport”, „1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonilcsoport”, „1-6 szénatomot tartalmazó
alkilaminocsoport”, „1-6 szénatomot tartalmazó alkilkarbonilcsoport” és „hidroxi(1-6 szén-
atomot tartalmazó)alkilcsoport” kifejezések olyan csoportokat jelölnek, amelyeknél az 1-6
szénatomot tartalmazó alkilcsoport a korábbiakban definiált.

A „3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport” kifejezés alatt monociklusos vagy biciklusos, 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos csoportokat, így például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot értjük.

5 Az „arilcsoport” kifejezés alatt karbociklusos aromás csoportokat, így például a fenil- és naftilcsoportot, különösen a fenilcsoportot értjük. Az arilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 helyettesítővel, és pedíg halogénatomok vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, hidroxi- és 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprtok közül megválasztott helyettesítővel.

A „halogénatom” kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értjük.

10 Az „acilcsoport” kifejezés alatt a formil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, arilkarbonil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkilkarbonil- vagy (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonilcsoportot értjük. Az említett csoportokban az arilcsoport jelentése a korábban megadott.

15 Az „aminokarbonilcsoport” kifejezés alatt a –CO-aminocsoportot értjük, ahol az aminocsoport jelentése a korábban megadott.

Az „acilaminocsoport” kifejezés alatt a következő csoportokat értjük: –NHCOH-, –NHCO(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, –NHCO-aril-, –NHCO(3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil- vagy –NHCO(3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, mimellett ezekben a csoportokban az alkil-, cikloalkil- és arilcsoportok jelentése a korábban megadott.

25 Az „aminokarbonilaminocsoport”, „(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoport” és „di(1-6 szénatomot tartalmazó alkil)aminokarbonilaminocsoport” kifejezések alatt a –NHCONH₂-, –NHCONH(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, illetve –NHCON-di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoportot értjük.

30 A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sói előnyösen olyan, gyógyászatilag elfogadható sók, amelyeket a találmány szerinti vegyületek nem-toxikus savakkal képeznek. Az ilyen szerves sókra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavval, fumársavval, benzoésavval, aszkorbinsavval, borostyánkősavval, oxálsavval, bisz-metilénszalícilsavval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkősavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, cinnaminsavval, citrakonsavval, aszparáginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-aminobenzoésavval, glutaminsavval vagy benzolszulfonsavval, illetve teofillin-ecetsavakkal, valamint 8-halogén-teofillinekkal, így például 8-brómteofillinnel képzett sókat. Az ilyen szervesetlen sókra példa-

képpen megemlíthetjük a hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétomsavval képzett sókat.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek továbbá nem-szolvatált formában, valamint gyógyászatilag elfogadható oldószerekkel, így például vízzel vagy etanollal alkotott szolvátok formájában. Általában a szolvatált formák ekvivalensek a nem-szolvatált formákkal a találmány céljai szempontjából.

Néhány találmány szerinti vegyület királis centrumokat tartalmaz, az ilyen vegyületek izomerek (így például enantiomerek) formájában lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az összes ilyen izomert és ezek elegyeit, beleértve a racém elegyeket.

10 A racém formák rezolválhatók optikai antipódjaikra ismert módszerekkel, így például úgy, hogy a diasztereomer sókat egy optikailag aktív savval szeparáljuk, majd az optikailag aktív aminvegyületet egy bázissal végzett kezelés útján felszabadítjuk. A racémátok optikai-
lag aktív antipódokra történő rezolválására egy másik módszer egy optikailag aktív mátrixon
történő kromatografáláson alapul. A találmány szerinti racém vegyületek rezolválhatók to-
15 vábbá optikai antipódjaikra például a megfelelő D- vagy L-(tartarát, mandelát- vagy kámfor-
szulfonát)sók frakcionált kristályosítása útján. A találmány szerinti vegyületek rezolválhatók
továbbá diasztereomer származékaik képzése útján is.

Az optikai izomerek rezolválására további módszerek ismeretesek a szakirodalomból. Ilyen módszereket ismertetnek például Jaques, J., Collet, A. és Wilen, S. "Enantiomers, Racemates and Resolutions" című könyvükben, amely megjelent 1981-ben New Yorkban a John Wiley and Sons kiadó gondozásában.

Optikailag aktív vegyületek előállíthatók optikailag aktív kiindulási anyagokból is.

Végül az (I) általános képlet magába foglalja a találmány szerinti vegyületek összes tautomer formáját is.

25 A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban ismertetett módszerek valamelyikével állíthatók elő:

a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel - a képletekben $n, m, R^1 - R^{11}, Q, W, A$ és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - reagáltatunk egy redukálószer jelenlétében;

30 b) valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel - a képletekben n , m , $R^1 - R^{12}$, Q , W , A és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott és L jelentése alkalmas kilépő csoport, így például klóratom - reagáltatunk egy alkalmas bázis jelenlétében; és

egy így kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

Az (I) általános képletű vegyületek tehát elkülöníthetők szabad bázisos formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában.

5 Az a) eljárás szerinti redukív aminálást előnyösen egy közömbös szerves oldószerben, így például dimetilformamidban vagy tetrahidrofuránban, egy redukálószer, így például triacetoxibórhidrid jelenlétében szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A b) eljárás szerinti arilezést célszerűen egy közömbös szerves oldószerben, így például dimetilformamidban egy bázis, így például kálium-terc-butilát jelenlétében 40 °C és
10 100 °C, előnyösen 40 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, a leginkább előnyösen 50 °C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (III) általános képletű indolilpiperazin-származékok és tetrahidropiridil-piperazin-származékok előállítását a WO 99/67237 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetik. A (II) általános képletű aldehidek előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő példákban leírt módon. Az (V) általános képletű alkoholok és merkaptánok előállíthatók a következő
15 példákban ismertetett módon. A (IV) általános képletű klórpíridin-származékok mint kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy pedig a szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani, anélkül
20 azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a példákra korlátoznánk.

Az olvadáspontokat Büchi SMP-20 típusú berendezéssel határoztuk meg, a megadott értékek nem korrigált értékek. Az analitikai LC-MS értékeket PE Sciex API 150EX típusú, IonSpray forrással (D. módszer) vagy melegített párologtatóval (APCI, A. és B. módszerek) és Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC rendszerrel felszerelt berendezésen vettük fel. A folyadékkromatográfiás (LC) vizsgálatok során 30 · 4,6 mm méretű, 3,5 µm szemcseméretű töltettel
25 töltött YMC ODS-A oszlopot hasznosítottunk, lineáris gradiens-eluálást végeztünk víz, acetonitril és trifluorecetsav 90:10:0,05 és 10:90:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel négy percen át 2 ml/per átfolyási sebességgel. A tisztaságot az ibolyántúli nyom (254 nm) integrálása útján határoztuk meg. Az R_t retenciós időket percekben adjuk meg.

30 A tömegspektrumokat alternáló pásztázó módszerrel mértük molekulatömeggel kapcsolatos információkat kapva. A molekulaiont (MH⁺) kis nyílásfeszültségnél (5-20 V) és a fragmentációt nagy nyílásfeszültségnél (100 V) határoztuk meg.

A preparatív LC-MS szeparálást ugyanezen a berendezésen végeztük. A folyadékkromatografáláshoz (LC) tehát 50 · 20 mm méretű, 5 µm szemcseméretű töltettel ellátott YMC

ODS-A oszlopot használtunk és lineáris gradiens-elválást végeztünk víz, acetonitril és trifluorecetsav 80:20:0,05 és 10:90:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel hét percen át 22,7 ml/perc átfolyási sebességgel. A frakciókat úgynevezett "split-flow" MS-detektálás alapján választottuk szét.

5 Az ^1H -NMR-spektrumokat 250,13 MHz értéknél Bruker AC 250 típusú berendezéssel vagy 500,13 MHz értéknél Bruker DRX 500 típusú berendezéssel vettük fel. Oldószerként deuterált kloroformot (99,8 % D) vagy dimetilszulfoxidot (99,9 % D) használtunk. Belső referenciaként tetrametilszilánt hasznosítottunk. A kémiai eltolódásokat p.p.m. értékekben adjuk meg. Az NMR-jelek multiplicitásának jelölésére a következő rövidítéseket használjuk:

10 s=szingulett, d=doblett, t=triplett, q=kvartett, qv=kvintett, h=heptett, dd=kettős dublett, dt=kettős triplet, dq=kettős kvartett, tt=triplettek triplette, m=multipllett, b=széles szingulett. A savas protonoknak megfelelő NMR-jeleket általában elhagyjuk. A kristályos vegyületekben a víztartalmat Karl-Fischer titrálással határozzuk meg. Szokásos feldolgozási módszer alatt azt értjük, hogy egy megfelelő vizes oldatot a megadott szerves oldószerrel extrahálunk, az

15 extraktumot szárítjuk (vízmentes magnéziumsulfát vagy nátriumsulfát fölött), szűrünk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az oszlopkromatografáláshoz 230-400 mesh (ASTM) méretű, Kiesegel 60 típusú szilikagélt hasznosítottunk. Ioncserés kromatografáláshoz a következő anyagokat használtuk: Varian Mega Bond Elut márkanévű 1 g-os SCX-oszlopok, a Chrompack cég 220776 katalógusszám alatt szállítja. Felhasználás előtt az SCX-oszlopokat

20 előkondicionáltuk 3 ml, 10 % ecetsavat tartalmazó metanollal.

1. példa

4,6-Dimetil-2-(2-oxo-etilszulfanil)nikotinonitril

3,0 g 4,6-dimetil-2-merkaptonikotinonitril 40 ml dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 19,2 ml 1 mol/l koncentrációjú, terc-butanollal készült kálium-terc-butilát-

25 -oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 10 percen át keverjük és ezután cseppenként hozzáadjuk 3,2 g brómacetaldehid-dimetilacetál 10 ml dimetilformamiddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor 5,3 g mennyiségben kapott olajat feloldjuk 40 ml dioxánban, majd a kapott

30 oldathoz hozzáadunk 20 ml 3 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatot. Az így kapott keveréket 30 °C hőmérsékleten két órán át keverjük, majd addig adjuk hozzá nátriumhidrogénkarbonátot, míg pH-értéke 5 és 6 közé áll be. A vizes elegyet ezután etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 2,9 g mennyiségben olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2,45 (s, 6H); 3,35 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 9,55 (t, 1H).

2-{2-[4-(1H-Indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril - 1a

2,9 g 4,6-dimetil-2-(2-oxo-etilszulfanil)nikotinonitril 150 ml 1,2-diklóretánnal készült oldatához hozzáadjuk 2,4 g 1-(1H-indol-4-il)piperazin 150 ml dimetilformamiddal készült oldatát, majd 14,9 g nátrium-triacetoxibórhidridet adagolunk és ezután két órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezt követően vízbe öntjük, majd a vizes elegyhez addig adunk hozzá nátriumkarbonátot, míg pH-értéke 7 és 8 közé áll be. Ekkor a vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és heptán elegyét használva. Az ekkor kapott olajat acetonból oxalátsóként csapjuk ki. Így 0,36 g mennyiségben (99 %-os tisztaságú) a lépés címadó vegyületének oxalátsóját kapjuk.

LC/MS (m/z) 392 (MH⁺), $R_t = 1,92$.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-trifluormetilnikotinonitril, **1b**: LC/MS (m/z) 514 (MH⁺), $R_t = 2,54$, tisztaság: 100 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin, **1c**: LC/MS (m/z) 339 (MH⁺), $R_t = 1,58$, tisztaság: 83 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril, **1d**: LC/MS (m/z) 378 (MH⁺), $R_t = 1,95$, tisztaság: 92 %.

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-klórpíridin, **1e**: LC/MS (m/z) 357 (MH⁺), $R_t = 1,50$, tisztaság: 93 %.

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-brómpíridin, **1f**: LC/MS (m/z) 403 (MH⁺), $R_t = 1,54$, tisztaság: 89 %.

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpíridin, **1g**: LC/MS (m/z) 337 (MH⁺), $R_t = 0,71$, tisztaság: 78 %.

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-5-klórpíridin, **1h**: LC/MS (m/z) 357 (MH⁺), $R_t = 1,58$, tisztaság: 100 %.

2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluormetilpíridin, **1i**: LC/MS (m/z) 435 (MH⁺), $R_t = 2,14$, tisztaság: 80 %.

2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, **1j**: LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), $R_t = 2,07$, tisztaság: 75 %.

2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-5-trifluormetilpíridin, **1k**: LC/MS (m/z) 421 (MH⁺), $R_t = 2,06$, tisztaság: 98 %.



2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, **11**:
LC/MS (m/z) 406 (MH⁺), R_t = 1,99, tisztaság: 100 %.

2. példa

2-[4-(1H-Indol-4-il)piperazin-1-il]etántiol

- 5 3,9 g 1-(1H-indol-4-il)piperazin és 1,75 g tiirán 200 ml dimetilformamiddal készült oldatát egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd bepároljuk és a maradékot tetrahidrofuránban újraoldjuk. Az így kapott oldatot magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és heptán elegyét használva. Így 2,2 g mennyiségben a
10 lépés címadó vegyületét kapjuk olajként.

MS m/z (%): 261 (MH⁺, 100 %), 202 (100 %), 159 (23 %).

2-{2-[4-(1H-Indol-4-il)piperazin-1-il-etilszulfanil]}-6-metilnikotinonitril, **2a**

- 2,2 g 2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etántiolt feloldunk 0,81 g kálium-terc-butilát 25 ml dimetilformamiddal készült oldatában, majd 15 percen át keverést végzünk és ezt követően a reakcióelegyet 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután cseppenként beadagoljuk
15 1,91 g 6-metil-2-klórnikotinonitril 25 ml dimetilformamiddal készült oldatát, majd a keverést 50 °C hőmérsékleten további két órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot tetrahidrofuránban feloldjuk. Az így kapott oldatot telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor kapott
20 olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát, heptán és trietilamin elegyét használva. Így olaj formájában az előállítani kívánt vegyületet kapjuk, amelyet ezután oxalátsóként csapunk ki acetontól.

LC/MS (m/z) 396 (MH⁺), R_t = 1,46, tisztaság: 91 %.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

- 25 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, **2b**: LC/MS (m/z) 364 (MH⁺), R_t = 1,66, tisztaság: 96 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilpiridin, **2c**: LC/MS (m/z) 353 (MH⁺), R_t = 1,70, tisztaság: 87 %.

- 30 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, **2d**: LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), R_t = 2,29, tisztaság: 95 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril, **2e**: LC/MS (m/z) 472 (MH⁺), R_t = 2,33, tisztaság: 94 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, **2f**: LC/MS (m/z) 507 (MH⁺), R_t = 2,16, tisztaság: 92 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}nikotinonitril, **2g**: LC/MS (m/z) 348 (MH⁺), $R_t = 1,46$, tisztaság: 88 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metilpiridin, **2h**: LC/MS (m/z) 337 (MH⁺), $R_t = 1,66$, tisztaság: 100 %.

5 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid, **2i**: LC/MS (m/z) 380 (MH⁺), $R_t = 1,41$, tisztaság: 96 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, **2j**: LC/MS (m/z) 445 (MH⁺), $R_t = 2,24$, tisztaság: 100 %.

10 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril, **2k**: LC/MS (m/z) 456 (MH⁺), $R_t = 2,20$, tisztaság: 100 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, **2l**: LC/MS (m/z) 491 (MH⁺), $R_t = 2,16$, tisztaság: 70 %.

6-klór-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilnikotinonitril, **2m**: LC/MS (m/z) 413 (MH⁺), $R_t = 2,00$, tisztaság: 69 %.

15 6-klór-5-fluor-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, **2n**: LC/MS (m/z) 417 (MH⁺), $R_t = 1,91$, tisztaság: 85 %.

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, **2o**: LC/MS (m/z) 368 (MH⁺), $R_t = 1,62$, tisztaság: 73 %.

20 5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, **2p**: LC/MS (m/z) 365 (MH⁺), $R_t = 1,62$, tisztaság: 90 %.

5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin, **2q**: LC/MS (m/z) 488 (MH⁺), $R_t = 2,49$, tisztaság: 93 %.

5-etil-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, **2r**: LC/MS (m/z) 368 (MH⁺), $R_t = 1,79$, tisztaság: 72 %.

25 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, **2s**: LC/MS (m/z) 408 (MH⁺), $R_t = 1,91$, tisztaság: 79 %.

Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületeknek 5-HT_{1A} receptorokhoz való affinitását meghatározhatjuk úgy, hogy mérjük egy radioaktív ligandumnak az 5-HT_{1A} receptorokhoz való kötése inhibícióját a következő módon:

³H-5-CT humán-5-HT_{1A} receptorokhoz való kötésének inhibíciója

E módszerrel *in vitro* meghatározzuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e az 5-HT_{1A} agonista hatású ³H-5-karboxamidotriptamin (³H-5-CT) kötését transzfektált HeLa sejtekben (HA7) stabilan kifejezett klónozott humán 5-HT_{1A} receptorok-

hoz [a HA7 sejtek vonatkozásában lásd Fargin, A. és munkatársai: J. Biol. Chem., 264, 14848 (1989)]. A vizsgálatot Harrington, M. A. és munkatársai által a J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, 1098 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosításával hajtjuk végre. Humán 5-HT_{1A} receptorokat (40 µg sejthomogenizátum) 15 percen át 37 °C hőmérsékleten inkubálunk 50 mM Tris-pufferben (pH-értéke: 7,7) ³H-5-HT jelenlétében. A nem-specifikus kötést meghatározzuk 10 µM metergoline adagolása útján. A reakciót Tomtec Cell Harvester típusú berendezésben Unifilter GF/B típusú szűrőkön át végzett gyors szűréssel szakítjuk meg. A szűrleteket Packar Top Counter típusú számlálóberendezésben számlálásnak vetjük alá. Az 1d, 2b, 2e és 2o vegyületeket vizsgáltuk, ezek IC₅₀-értéke kisebb, mint 10 nM.

Vizsgáltuk továbbá a találmány szerinti vegyületeknek a szerotonin újrafelvételére kifejtett hatását a következő módon:

³H-5-HT patkány agyi szinaptoszómák által történő felvételének gátlása

E módszert használva *in vitro* meghatározhatjuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e a ³H-5-HT akkumulációját patkánytól vett agyi szinaptoszómákban. A vizsgálatot Hyttel, J. által a Psychopharmacology, 60, 13 (1978) szakirodalmi helyen ismertett módon hajtjuk végre. Az 1a, 1d, 1l, 2b, 2e és 2o vegyületeket megvizsgáltuk, ezek IC₅₀-értéke kisebb, mint 20 nM.

Néhány találmány szerinti vegyület 5-HT_{1A} antagonistá aktivitását meghatároztuk *in vitro* klónozott, transzfektált HeLa (HA 7) sejtekben stabilan expresszált 5-HT_{1A} receptoroknál. Ennél a vizsgálatnál 5-HT_{1A} az antagonistá aktivitást úgy határozzuk meg, hogy mérjük a kísérleti vegyületeknek forskolinval kiváltott cAMP akkumuláció 5-HT által kiváltott inhibíciójával szemben mutatott antagonizáló képességét. A vizsgálatot Pauwels, P.J. és munkatársai által a Biochem. Pharmacol., 45, 375 (1993) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosított változata szerint hajtjuk végre. Az 1a, 1d, 1l, 2b és 2e vegyületeket vizsgáltuk, ezek IC₅₀-értéke kisebb, mint 7000 nM.

Néhány találmány szerinti vegyülettel vizsgálatot végeztünk az 5-HT_{1A} receptorokon *in vivo* kifejtett hatásuk megállapítása céljából a Sánchez, C. és munkatársai által az Eur. J. Pharmacol., 315, 245 (1996) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel. Ennél a vizsgálatnál a kísérleti vegyületek antagonistá hatásait állapítjuk meg úgy, hogy mérjük a kísérleti vegyületeknek az 5-MeO-DMT által kiváltott 5-HT szindróma gátlásában kifejtett képességét.

A találmány szerinti vegyületek értékes aktivitást mutatnak mint szerotonin újrafelvételét inhibáló anyagok és az 5-HT_{1A} receptorokon antagonizáló hatásúak. A találmány szerinti vegyületeket ezért hasznosíthatóknak tekintjük olyan megbetegedések és rendellenességek kezelésére, amelyek szerotonin újrafelvételét inhibáló anyagokra és az 5-HT_{1A} recepto-

rokon antagonistázó hatású anyagokra reagálnak. A szerotonin újrafelvételét inhibitoráló anyagokra reagáló megbetegedések a szakirodalomból jól ismertek, ide tartoznak a viselkedésbeli zavarok, így például depresszió, pszichózis, továbbá szorongásos rendellenességek, így például általános szorongás, pánikrendellenességek és obszesszív-kompulzív rendellenességek.

5 Miként a korábbiakban kifejtettük, a találmány szerinti vegyületek által az 5-HT_{1A} receptorokon kifejtett antagonistázó hatás ellensúlyozza a szerotonin újrafelvételének inhibitorálása útján kiváltott negatív „feed back” mechanizmust és így a találmány szerinti vegyületek által kifejtett, szerotonin újrafelvételét inhibitoráló aktivitás általi hatás javul.

10 A találmány szerinti vegyületek ezért különösen előnyösen hasznosíthatók mint depresszió kezelésében igen gyorsan hatásos gyógyászati készítmények hatóanyagai. A találmány szerinti vegyületekkel olyan depressziók is kezelhetők, amelyek eddig nem voltak kezelhetők a jelenleg forgalomban lévő SSRI-antidepresszánsokkal.

Néhány találmány szerinti vegyületet ugyanakkor hatékonynak találtunk a dopamin D₃ és D₄ receptorokon az alábbi vizsgálatokban.

15 [³H]-YM-09151-2 humán dopamin D₄ receptorokhoz való kötésének inhibitorálása

E módszerrel meghatározzuk *in vitro* a kísérleti vegyületeknek azt a hatását, hogy képesek-e inhibitorálni [³H]-YM-09151-2 0,06 nM mennyiségének kötődését humán klónozott dopamin D_{4,2} receptorok CHO-sejtekben kifejezett membránjaihoz. E módszert a NEN Life Science Products, Inc. amerikai egyesült államokbeli cég által módosított változatban, a

20 PC2533-10/96 jelölésű technikai ismertetése szerint hajtjuk végre.

[³H]-Spiperone humán D₃ receptorokhoz való kötésének inhibitorálása

E módszerrel *in vitro* meghatározzuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e 0,3 mM mennyiségben vett [³H]-Spiperone CHO-sejtekben kifejezett humán klónozott dopamin D₃ receptorok membránjaihoz való kötődését. E módszert MacKenzie, R. G.

25 és munkatársai ismertetik az Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec., 266, 79-85 (1994) szakirodalmi helyen, mi egy módosított változatot hasznosítottunk.

Tekintettel arra, hogy a fenti vizsgálatokban a találmány szerinti vegyületek hatékonyak, felhasználhatók viselkedésbeli rendellenességek, így például depresszió, általános szorongásos rendellenességek, pánikrendellenességek, obszesszív-kompulzív rendellenességek,

30 szociális fóbia és táplálkozásbeli rendellenességek, továbbá neurológiai rendellenességek, például pszichózis kezelésére.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és ezek enantiomerjei, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói – a képletben

- 5 A jelentése oxigén- vagy kénatom;
n értéke 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 vagy 10;
m értéke 2 vagy 3;
W jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
Q jelentése nitrogén- vagy szénatom vagy metincsoport;
- 10 a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, aril(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy acilcsoport;
- 15 R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfanil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, hidroxil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonil-, acil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, trifluormetil- vagy trifluormetoxicsoporthoz vagy NR¹⁵R¹⁶ általános képletű csoportot jelent, és az utóbb általános képletben R¹⁵ és R¹⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R¹⁵ és R¹⁶ 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportot képez az-
- 20 zal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;
- 25 R⁷ és R^{7'} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt 2 vagy 3 metilencsoportot tartalmazó áthidaló csoportot alkot;
- 30 R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, fenil-, tiofenil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfanil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, formil-, acil-, acilamino-, amino-

karbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonilamino-, aminokarbonilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilamino- vagy di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonilaminocsoportot vagy $-NR^{13}R^{14}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R^{13} és R^{14} 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további heteroatomot tartalmazó karbociklusos gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 2, 3 vagy 4.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol W jelentése nitrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^7 és $R^{7'}$ hidrogénatomot jelent.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 hidrogénatomot jelent.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, trifluor- metil-, trifluormetoxi-, amino- vagy $-NR^{13}R^{14}$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi általános képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy fenilcsoportot jelent vagy R^{13} és R^{14} piperidin- vagy pirrolidingyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

8. A 7. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} egymástól függetlenül metil-, ciklopropil-, trifluor- metil-, ciano-, piperidinil- vagy fenil- csoportot vagy klór- vagy brómatomot jelent.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek közül az alábbi vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik:

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1a

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-(tiofén-2-il)-4-trifluor- metilnikotinonitril, 1b

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}piridin, 1c

2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinonitril, 1d

3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-klórp-iridin, 1e

- 3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-brómpiridin, 1f
 3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilpiridin, 1g
 3-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-5-klórpíridin, 1h
 2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1i
 5 2-{4-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]butilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1j
 2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-5-trifluormetilpiridin, 1k
 2-{3-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]propilszulfanil}-4,6-dimetilnikotinonitril, 1l
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilnikotinamid, 2a
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2b
 10 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilpiridin, 2c
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2d
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril,
 2e
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2f
 15 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}nikotinonitril, 2g
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metilpiridin, 2h
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-6-metilnikotinamid, 2i
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-metil-6-(piperidin-1-il)nikotinonitril, 2j
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-4-trifluormetil-6-ciklopropilnikotinonitril, 2k
 20 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etoxi}-3-metánszulfonil-4-metil-6-fenilpiridin, 2l
 6-klór-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-metilnikotinonitril, 2m
 6-klór-5-fluor-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}nikotinonitril, 2n
 4,6-dimetil-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2o
 5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2p
 25 5-ciano-4-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-6-metilszulfanil-2-fenilpirimidin,
 2q
 5-etil-2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}pirimidin, 2r; és
 2-{2-[4-(1H-indol-4-il)piperazin-1-il]etilszulfanil}-4-trifluormetilpirimidin, 2s.

10. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként gyógyászatilag hatásos mennyi-
 30 ségben legalább egy, az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet
 vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy prodrugját tartalmazza a gyógyszergyártásban
 szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinációban.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy
 gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szerotonin újrafelvételét inhibáló és az

5-HT_{1A} receptorokon antagonistázó hatású vegyületek együttes hatására reagáló megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazása és az 5-HT_{1A} receptorokon és dopamin D₄ receptorokon hatásos vegyületekre reagáló megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a megbetegedés vagy rendellenesség általános szorongásos rendellenesség, pánikrendellenesség, obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, szociális fóbia és táplálkozásbeli rendellenesség, továbbá neurológiai rendellenességek, példáulul pszichózis.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabványi és Védjegy Iroda Kft.
Molnár Imre

1 oldal szíjjal

2004. 06. 02. PL

NYOMDAPÉLDÁNY 1/1

