

VEGYÜLETEK
 ÚJ CIANOINDOL SZERKEZETŰ, SZEROTONIN-~~VISSZAVÉTELT~~
 GÁTLÓ^{VEGYÜLETEK} VE^{GYÜLETEK} ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET^{ILYEN}
 (A) VE^{GYÜLETEK}ET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek, enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható savakkal vagy bázisokkal alkotott addíciós sói, ahol az (I) ^{általános} képletben a szubsztituensek főbb jelentései a következők:

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

T₁ és T₂ jelentése egymástól függetlenül alkilénecsoport;

G jelentése (α) vagy (β) általános képletű heterociklusos csoport, amelyben a W₁-től W₅-ig és X₁-től X₄-ig terjedő csoportokat úgy választják, hogy kémiaiilag stabilis csoportot képezzenek, ahol W₁, W₂ és W₃ jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy CO csoport; W₄ jelentése nitrogénatom vagy CO csoport; W₅ jelentése szénatom vagy nitrogénatom; X₁ jelentése kémiai kötés vagy nitrogénatom; az X₂-től X₄-ig terjedő szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül CO vagy SO₂ csoport, vagy oxigén-, kén- vagy nitrogénatom;

A találmány szerinti hatóanyagok a szerotonin visszavételét gátolják, és így depresszió, fóbiák, megszállottsági-kényszerképzetes megbetegedések, gyógyszer visszaélés^{szel} kapcsolatos kényszerképzetes betegségek és ideges falánkság kezelésére alkalmazhatók.

Jellemző helyzet: (I), (A), (B)

**ÚJ CIANOINDOL-SZERKEZETŰ, SEROTONIN-VISSZAVÉTELT
GÁTLÓ VEGYÜLETEK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET ILLETŐ
A) VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány új, cianoindol szerkezetű, serotonin-visszavételt gátló vegyületekre, ezek előállításának eljárására és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az indol gyűrűrendszer és 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin kombinációjával jellemezett vegyületek serotonin-visszavételt gátló hatását a WO 97/17343 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertették. Az aromás egységen helyettesített indolvegyületeket is igényeltek az EP 814 084 sz. európai szabadalmi bejelentésben serotonin-visszavétel hatóhelyén kifejtett hatásuk alapján. További, rokon tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket, amelyek benzopirán szerkezeti egységet tartalmaznak, igényeltek a WO 96/33710 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban.

A serotonin visszavételét gátló hatóanyagok a terápiás hatóanyagok heterogén csoportját alkotják. Ezeket a vegyületeket olyan kóros állapotok kezelésében alkalmazzák, amelyek a központi ideg-pálya-szinapszisok szintjén fellépő serotoninhíánnyal kapcsolatosak. Az idegingerület-átvitel helyreállításának egyik eszköze a serotonin-visszavétel gátlása a transzportáló vagy preszinaptikus receptorokon végbemenő kötés útján.

Az ilyen gátló tulajdonságokkal rendelkező vegyületek használata alternatívát képezhet a triciklusos, depresszió elleni hatóanyagok vagy a monoamin-oxidáz gátlók alkalmazásával szemben a depresszió és ezzel kapcsolatos kóros állapotok [Annals of Pharmacotherapy 28, 1359 (1994)], pánikrohamok és megszállottsági-kény-

szerképzetes megbetegedések [Human Psychopharmacology 10, 5199 (1995)] kezelésében. Az ilyen farmakológiai sajátságokkal rendelkező vegyületek hatékonyságát [Journal of Psychopharmacology 8, 238 (1994)] alátámasztja az a tény, hogy jobban tűrhetők [International Clinical Psychopharmacology Suppl. 4, 33 (1995)], és használatuk biztonságosabb (Annals of Pharmacology, idézett közlemény).

A találmány szerinti vegyületekre jellemző, hogy a benzol-egységen cianocsoporttal szubsztituáltak, és 3-helyzetben N-szubsztituált 3-pirrolilalkilcsoporttal szubsztituáltak. Ez az új szerkezet a vegyületeknek erélyes szerotonin-visszavételt gátló jelleget kölcsönöz. Ennek következtében a depresszió, pánikrohamok, megszállottsági-kényszerképzetes megbetegedések, fóbiák, gyógyszerivisszaéléssel társult kényszerképzetes állapotok, ideges farkaséhség és szorongás kezelésében terápiásan alkalmazhatók.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek, ezek enantiomerjei és diasztereoizomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sóik, ahol az (I) képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

T_1 és T_2 egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

G jelentése (α) vagy (β) képletű heterociklusos csoport, ahol α W_1 -től W_5 -ig terjedő és X_1 -től X_4 -ig terjedő szubsztituenseket úgy választjuk, hogy kémiaiilag stabilis csoportot alkotnak, és meghatározásuk az alábbi:

- W_1 , W_2 és W_3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy CR_5 , NR_4 vagy CO csoport,

- W_4 jelentése nitrogénatom vagy CR_3 , NR_4 vagy CO csoport;
 - W_5 jelentése szénatom vagy nitrogénatom;
 - X_1 jelentése kémiai kötés, nitrogénatom vagy CR_3 vagy NR_4 csoport;
 - az X_2 -től X_4 -ig terjedő szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül CR_3 , NR_4 , CO, SR_4 vagy SO_2 csoport, vagy oxigén-, kén- vagy nitrogénatom;
 - R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú perhalogén-alkil-csoport, nitrocsoport vagy aminocsoport (amely adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált),
 - R_4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált aril-alkil-csoport;
 - R_5 jelentése valamelyik R_3 csoport, vagy pedig két szomszédos R_5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített, részben telítetlen vagy telítetlen mono- vagy biciklusos csoportot is alkothat, amely adott esetben 1-5 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat, és a fenti csoport adott esetben egy vagy több R_3 vagy oxocsoporttal szubsztituálva lehet;
- azzal a feltétellel, hogy az (α) és (β) képletekben legalább egy heteroatom van jelen, a szaggatott vonalak jelzik, hogy a kérdéses csoportok telítetlen kötést vagy több konjugált vagy konjugálatlan te-

lítetlen kötést tartalmazhatnak, és – ha telítetlen kötés nincs jelen – a maradék vegyértékeket hidrogénatomok kötik le, és az (α) és (β) T₂-vel kapcsolódnak bármely gyűrűkapcsolatuk által.

Az említésre méltó, gyógyászati szempontból elfogadható savak között a korlátozás szándéka nélkül említhető a sósav, a brómhidrogénsav, a kénsav, a foszforsav, a ecetsav, a trifluorecetsav, a tejsav, a piroszőlősav, a malonsav, a borostyánkősav, a glutársav, a fumársav, a borkősav, a maleinsav, a citromsav, az aszkorbinsav, a metánszulfonsav és a kámforsav.

Gyógyászati szempontból elfogadható bázisok közül nem korlátozó jellegű példaként említhető a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid, a trietil-amin és a terc-butil-amin.

Az arilcsoporton fenil- vagy naftilcsoportot értünk.

„Az adott esetben szubsztituált” kifejezés aril- vagy arilalkilcsoportokkal kapcsolatban azt jelenti, hogy a kérdéses csoport adott esetben egy vagy több halogénatommal, egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos parahalogénalkilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy aminocsoporttal (amely adott esetben egy vagy két lineáris vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituálva van) szubsztituálva lehet.

A találmány előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 5-helyzetében kötődik.

A találmány egy előnyös kiviteli alakja olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 6-helyzetében kötődik.

Az (I) képletű vegyületek közül azok előnyösek, amelyekben mind R₁, mind R₂ jelentése hidrogénatom.

A találmány szerint előnyös vegyületekben T_1 metilén-csoportot jelent.

A találmány szerint előnyös aril-csoport a fenil-csoport.

A találmány szerinti előnyös G csoportokban R_3 , R_4 és R_5 előnyös jelentése egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkil-csoport, hidrogénatom vagy halogénatom.

Az előnyös G csoportok közül korlátozás szándéka nélkül az alábbiak említhetők:

2-furil-, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil-, 3-oxo-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il-, 1-oxo-2(1H)-ftálazinil-, 7-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il-, 6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolinil-, 3-benzil-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)pirimidinil-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoinol-2-il-, 1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1,2-benzizotiazol-2-il-, 1,3-dioxo-3,6-dihidropirrolo[3,4-c]karbazol-2(1H)-il-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[c]izoinol-2-il-, 3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil-csoport.

A találmány egy különösen előnyös kiviteli alakját képviselik azok az (I) képletű vegyületek, ahol R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, T_1 jelentése metilén-csoport, T_2 jelentése alkilén-csoport (például metilén- vagy etilén-csoport), és G jelentése 2-furil-, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil-, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il-, 1-oxo-2(1H)-ftálazinil-, 7-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo-[3,2-a]pirimidin-6-il-, 6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolinil-, 3-benzil-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoinol-2-il-, 1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1,2-benzizotiazol-2-il-, 1,3-dioxo-3,6-dihidropirrolo[3,4-c]karbazol-2(1H)-il-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[c]izoinol-2-il-, 3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-

-1(2H)-pirimidinil-csoport.

A fenti csoportok közül kitűnnek azok a csoportok, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 5- vagy 6-helyzetében kötődik, még különösebben azok, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 5-helyzetében kapcsolódik.

A találmány szerinti előnyös vegyületek közül kiemelve említhetők a következők:

- 3-({1-[2-(7-metil-5-oxo-5H)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid; és
- 3-({1-[2-(6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására is vonatkozik. Erre az eljárásra jellemző, hogy kiinduló anyagként egy (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk - ahol R_1 , R_2 és T_1 jelentése az (I) képlet szerinti -, amelyet a következő reakciókba viszünk:

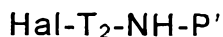
- redukáló közegben egy (III) általános képletű aldehiddel

$$\text{OHC-T}'_2\text{-G} \quad \text{(III)}$$
 reagáltatjuk, ahol G jelentése az (I) képlet szerinti, és T'_2 jelentése kémiai kötés vagy egyes vagy elágazó, 1-5 szénatomos alkiléncsoport;
- vagy bázisos közegben egy (IV) általános képletű halogénezett vegyülettel

$$\text{Hal-T}_2\text{-G} \quad \text{(IV)}$$
 reagáltatjuk, ahol T_2 jelentése az (I) képlet szerinti, és Hal jelentése halogénatom,

és így egy (I) képletű vegyülethez jutunk;

vagy bázisos közegben egy (V) általános képletű vegyülettel



(V)

reagáltatjuk, ahol T_2 jelentése az (I) képlet szerinti, Hal jelentése halogénatom, és P' amin-védőcsoportot jelent, és így egy (VI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 , R_2 , T_1 , T_2 és P' jelentése a fenti;

majd ezt a (VI) képletű vegyületet a primer amin védőcsoportjának eltávolítása után olyan ciklusos csoporttal kondenzáljuk, amely az (I) képletben lévő G csoport prekursora, és így (I/a) képletű vegyülethez jutunk, amely az (I) általános képletű vegyületeknek olyan alcsoportja, ahol R_1 , R_2 , T_1 és T_2 jelentése a fenti, és G' jelentése az (I) képletben G-ként definiált csoport, azzal a feltétellel, hogy G' a T_2 csoporthoz nitrogénatom útján kötődik;

és az így kapott (Ia) és (I) képletű vegyületeket

- szükséges esetben szokásos tisztítási eljárással tisztítjuk;
- ahol lehetséges, szokásos elválasztási eljárással elválasztjuk;
- kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sókká alakítjuk.

A találmány továbbá azokra a gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) képletű vegyületet önmagában vagy egy vagy több inert, nemtoxikus, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyaggal vagy vivőanyaggal együtt tartalmazzák.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények közül különösen említésre méltók az orális, parenterális vagy orrnyálkahártyán át adagolható készítmények, tabletták vagy drazsék, nyelv alatti tabletták, zselatinkapszulák, ostyák, végbélkúpok, krémek, kenőcsök és bőrön alkalmazható gélek.

Az alkalmas adag változik a beteg kora és testtömege, valamint a betegség természete és súlyossága, továbbá az adagolás útja szerint, amely orális, nazális, rektális vagy parenterális lehet. Az adagolási egység általában 0,1-500 mg, amelyet 24 óránként 1-3 alkalommal adagolunk.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

Az alkalmazott kiinduló anyagok ismert termékek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A) előállítás

3-[(3-Pirrolidinil)metil]-1H-indol-5-karbonitril

96 g (0,32 mol) 3-(1-benzil-3-pirrolidinilmetil)-1H-indol-5-karbonitril (amelyet az EP 610 134 sz. szabadalmi bejelentésben közöltek) hidrogenolízisét 1,7 liter etanolban 20% nedves palládium-hidroxidot tartalmazó 9,6 g szén (Pearman-katalizátor) és 0,32 mol sósav jelenlétében etanolban, 70 °C hőmérsékleten, környezeti nyomáson végeztük. Az elméleti mennyiségű hidrogén elfogyasztása után a katalizátort szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A bázist 1N nátrium-hidroxid-oldattal kicsaptuk és diklór-metánnal extraháltuk. Így a várt termékhez jutottunk.

B) előállítás

terc-Butil-(2-brómetil-karbamát)

Inert gáz alatt, környezeti hőmérsékleten 10 g (62 mmol) N-(terc-butoxikarbonil)-etanolamin és 100 ml acetonitril oldatához 24,7 g (74,5 mmol) tetrabróm-metánt adtunk, majd 17,9 g (68,2 mmol) trifenil-foszfin és 150 ml acetonitril oldatát csepegtettük hozzá. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 30 percig kevertük, majd bepároltuk. A maradékot diizopropil-éterben felvettük, és szűrés után a szűrletet bepárolva kaptuk a cím szerinti terméket.

1. példa**3-([1-(2-Furilmetil)-3-pirrolidinil]-metil)-1H-indol-5-karbonitril-oxalát**

Környezeti hőmérsékleten közömbös gáz alatt 10 g (47,3 mmol) 3-[3-pirrolidinil-metil]-1H-indol-5-karbonitrilt (leírása az A) előállításban) 650 ml 1,2-diklóretánban oldottunk, és 4,26 g (47,3 mmol) furán-2-aldehidet adtunk hozzá. A keverést 10 percig folytattuk, majd 13,79 g (66,2 mmol) nátrium-triacetoxi-bórhidridet adtunk hozzá. Az elegyet 30 percig környezeti hőmérsékleten állni hagytuk, majd 350 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk hozzá. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk.

A terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és ammónia 98:2:0,2 arányú elegyét használtuk. Az így kapott vegyületet etanolban 1 ekvivalens oxálsavval sóvá alakítottuk. A termék olvadáspontja 120-122 °C.

Elemzés:

számított: C 63,79; H 5,35, N 10,63%;

talált: C 63,54; H 5,58; N 10,37%.

2. példa**3-[(1-{2-[2,4-Dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil]etil}-3-pirrolidinil)--metil]-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid**

Közömbös gáz alatt, környezeti hőmérsékleten 10 g (47,3 mmol) 3-[3-pirrolidinil-metil]-1H-indol-5-karbonitrilt, 9,97 g (47,3 mmol) 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindiont és 3,73 g (47,3 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot 100 ml dimetil-formamidban oldottunk, és az elegyet 100 °C hőmérsékleten 6 órán át melegítettük keverés közben. Utána a reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot diklórmétánban felvettük. A szerves fázist előbb vízzel, majd telített nátri-

um-klorid-oldattal mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk. A terméket szilikagélen kromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 95:5:0,5 arányú elegyét használva. Az így kapott vegyületet 1 ekvivalens etanolos sósavval sóvá alakítottuk. A termék olvadáspontja 152-154 °C.

Elemzés:

számított: C 64,07; H 5,38; N 15,57; Cl 7,88%;

talált: C 63,81; H 5,34; N 15,20; Cl 7,64%.

3. példa

3-[(1-{2-[3-Oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A cím szerinti terméket a 2. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 2-(2-klóretil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 140 °C.

Elemzés:

számított: C 62,48; H 5,48; N 19,87; Cl 8,38%;

talált: C 62,48; H 5,68; N 19,54; Cl 8,48%.

4. példa

3-[(1-{2-[1-Oxo-2(1H)-ftálazinil]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt eljárással kaptuk, azonban 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 2-(2-klóretil)-1(2H)-ftálazinont használtunk. A termék olvadáspontja 125-127 °C.

Elemzés:

számított: C 66,43; H 5,57; N 16,14; Cl 8,17%;

talált: C 66,74; H 5,63; N 15,79; Cl 8,27%.

5. példa

3-({1-[2-(7-Metil-5-oxo-(5H)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)-

-etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A cím szerinti terméket a 2. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 6-(2-klóretil)-7-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 234-236 °C.

Elemzés:

számított: C 60,85; H 5,33; N 15,43; S 7,06; Cl 7,81%;

talált: C 59,83; H 5,38; N 14,69; S 6,90; Cl 7,69%.

6. példa**3-({1-[2-(6-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid**

A kívánt terméket a 2. példában elírt eljárással állítottuk elő, azonban 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 6-klór-5-(2-klóretil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 115-117 °C.

Elemzés:

számított: C 63,30; H 5,31; N 12,30; Cl 15,57%;

talált: C 63,57; H 5,42; N 12,06; Cl 15,27%.

7. példa**3-({1-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid**

A cím szerinti terméket a 2. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 5-(2-klóretil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 118-120 °C.

Elemzés:

számított: C 68,48; H 5,99; N 13,31; Cl 8,42%;

talált: C 68,85; H 6,30; N 12,81; Cl 8,50%.

8. példa**3-({1-[2-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolinil)etil]-3-pirroli-
dinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid**

A cím szerinti terméket a 2. példában leírt eljárással kaptuk, azonban a 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 6-(2-bróm-etil)-3,4-dihidro-2(1H)-kinolinont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 110 °C (bomlással).

Elemzés:

számított: C 69,03; H 6,26; N 12,88; Cl 8,15%;

talált: C 69,10; H 6,40; N 12,31; Cl 8,19%.

9. példa**3-[(1-{2-[3-Benzil-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-piri-
midinil]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-5-karbonitril**

A kívánt terméket a 2. példában leírt eljárással kaptuk, azonban a 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 1-benzil-3-(2-klóretil)-5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidindiont használtunk. A termék olvadáspontja 130-132 °C.

Elemzés:

számított: C 66,72; H 6,00; N 13,89; Cl 7,03%;

talált: C 66,49; H 6,12; N 13,38; Cl 6,99%.

10. példa**3-({1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etil]-3-pirro-
lidinil}-metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid**

1. lépés: 2-{3-[(5-Ciano-1H-indol-3-il)metil]-1-pirrolidinil}etil-
-karbaminsav-(terc-butil)-észter

10 g (47,3 mmol) 3-[(3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-karbonitrilt, a B) előállításban leírt 9,95 g (47,3 mmol) terméket és 1,55 ml 2-butanont összekevertünk inert gáz alatt, majd 4,45 g (47,3 mmol) kálium-hidrogén-karbonátot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át 80

°C hőmérsékleten kevertük. Hidrolízis és elválasztás után a szerves fázist telített konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A terméket szilikagélen kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán, metanol és ammónia 97:3:0,3 arányú elegyét alkalmazva jutottunk a várt termékhez.

2 lépés: 3-([1-(2-Aminoetil)-3-pirrolidinil]metil)-1H-indol-5-karbonitril

5 g (44,4 mmol) előző lépésben leírt terméket környezeti hőmérsékleten 150 ml 3 N sósav és 100 ml etil-acetát keverékében oldottunk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig kevertük. A két fázis elválasztása után a savas fázist bepároltuk. A maradékot 0,1 N nátrium-hidroxid-oldatban felvettük és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist előbb vízzel, utána telített konyhasóoldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és szűrés után bepároltuk. Így a cím szerinti termékhez jutottunk.

3. lépés: 3-({1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

3 g (11,2 mmol) előző lépésben előállított terméket 1,82 g (12,3 mmol) ftálsavanhidriddal és utána 28 ml jégecettel elegyítettünk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraltuk, utána az ecetsavat lepároltuk. A maradékot 1N nátrium-hidroxid-oldatban felvettük és diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist előbb vízzel, utána telített konyhasóoldattal mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként diklórmétán, metanol és ammónia 97:3:0,3 arányú elegyét használva. A kapott terméket 1 ekvivalens etanolos sósavoldattal hidrokloriddá alakítottuk. Olvadáspont 140-142 °C.

Elemzés:

számított: C 66,28; H 5,33; N 12,88; Cl 8,15%;

talált: C 65,68; H 5,42; N 12,30; Cl 8,32%.

11. példa

3-({1-[2-(1,1,3-Trioxo-1,3-dihidro-2H-1,2-benzizotiazol-2-il)-etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 10. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban ftálsavanhidrid helyett 2-(klórszulfonil)benzoesav-metil-észtert alkalmaztunk.

12. példa

3-({1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[e]izoindol-2-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A kívánt terméket a 10. példában leírt eljárással kaptuk, azonban ftálsavanhidrid helyett nafto[1,2-c]furán-1,3-diont alkalmaztunk. A termék olvadáspontja 112-116 °C.

Elemzés:

számított C 69,34; H 5,20; N 11,55; Cl 7,31%;

talált: C 68,58; H 5,49; N 11,10; Cl 6,90%.

13. példa

3-[(1-{2-[6-Metil-1,3-dioxo-3,6-dihidropirrolo[3,4-c]karbazol-2(1H)-il]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A kívánt terméket a 10. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban ftálsavanhidrid helyett 1H-furo[3,4-c]karbazol-1,3(6H)-diont használtunk. A termék olvadáspontja 210-215 °C.

Elemzés:

számított: C 69,20; H 5,25; N 13,02; Cl 6,59%;

talált: C 68,70; H 5,21; N 12,65; Cl 6,87%.

14. példa

3-({1-[2-(3,5-Dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]-3-pirrolidinil}-metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid

A kívánt terméket a 2. példában leírt eljárással állítottuk elő, azonban a 3-(2-klóretil)-2,4-(1H,3H)-kinazolindion helyett 3-(2-klóretil)-1,5-dimetil-2,4-(1H,3H)-pirimidindiont alkalmaztunk.

Elemzés:

számított: C 61,75; H 6,12; N 16,37, Cl 8,28%;

talált: C 61,31; H 6,54, N 15,94, Cl 8,08%.

15. példa

3-[(1-{2-[2,4-Dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid

16. példa

3-({1-[2-(7-Metil-5-oxo-(5H)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)etil]-3-pirrolidinil}-metil)-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid

17. példa

3-({1-[2-(6-Klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-3-pirrolidinil}-metil)-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid

18. példa

3-({1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etil]-3-pirrolidinil}-metil)-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid

19. példa

3-[(1-{2-[6-Metil-1,3-dioxo-3,6-dihidropirrolo[3,4-c]karbazol-2(1H)-il]etil}-3-pirrolidinil)metil]-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid

20. példa

3-({1-[2-(3,5-Dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidi-

nil)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-6-karbonitril-hidroklorid.

FARMAKOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A) példa

A szerotonin-visszavételi helyek iránti affinitás meghatározása patkányon

A találmány szerinti vegyületek affinitását [^3H]-paroxetinnel végzett kompetíciós vizsgálatok útján határoztuk meg. A membránokat patkányok homloki agykérgéből készítettük elő, és három mintában inkubáltuk 0,25 nM [^3H]-paroxetinnel és a hideg ligandummal 0,4 ml végső térfogatban, 2 órán át 25 °C hőmérsékleten. Az inkubációs pufferoldat 50 mM Tris.HCl-t (pH 7,4), 120 mM nátrium-kloridot és 5 mM kálium-kloridot tartalmazott. A nonspecifikus kötést 10 μM citaloprammal határoztuk meg. Az inkubálás végén az elegyet szűrőn szűrtük és 5 ml lehűtött pufferral háromszor mostuk. A szűrőn maradt radioaktivitást folyadékszintillációs számlálással határoztuk meg. A kötési izotermákat nemlineáris regresszióval elemezve meghatároztuk az IC_{50} értékeket. Az utóbbit a Cheng-Prusoff egyenlet alkalmazásával disszociációs állandóvá (K_i) alakítottuk:

$$K_i = \text{IC}_{50} / \{ (L/K_d) - 1 \}$$

ahol L a [^3H]-paroxetin koncentrációja és K_d a disszociációs állandó (0,13 nM).

A találmány szerinti vegyületek a szerotonin-visszavételi helyek iránt igen nagy affinitással rendelkeznek. Így például a 6. példa szerinti vegyület affinitása $4 \cdot 10^{-10} \text{M}$.

B) példa

Márványgolyó-temetési teszt egereken („Marble-burying” test)

Ez a teszt lehetővé teszi a farmakológiailag hatásos anyagok azon képességének kiértékelését, hogy az egerek spontán üveggyolyó-eltemető viselkedését gátolják, minthogy ez a gátlás prognózist adhat a depresszió elleni és/vagy kényszeres viselkedés elleni hatásra. A kísérlet napján 20-25 g testtömegű, NMRI törzsű hím egereket egyenként Macrolon dobozokba helyeztünk (méretük 30 x 18 x 19 cm), amelyek 5 cm vastag fűrészporréteget tartalmaztak perforált plexiüveg fedéllel letakarva. 24 „tigrisszem” üveggyöngyöt egyenletesen elosztottunk a ketrec felületén. 30 perces szabad felderítés után az állatokat kivettük a ketrecből, és megszámoltuk az eltemetett üveggyöngyöket.

Eredmények

Úgy látszik, hogy a találmány szerinti vegyületek megakadályozzák egerek spontán üveggyolyó-eltemető viselkedését. Így például a 6. és a 7. példa vegyületeinek az ED₅₀ (50%-ban hatásos adag) értéke 3,8 mg/kg, illetve 1,5 mg/kg.

C) példa

Gyógyászati készítmények

Összetétel 1000 tabletta előállítására, amelyek egyenként 10 mg hatóanyagot tartalmaznak:

A 6. példa szerinti vegyület	10 g
(Hidroxipropil)cellulóz	2 g
Búzakeményítő	10 g
Laktóz	100 g
Magnézium-sztearát	3 g
Talkum	3 g

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik és azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol az (I) képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, T_1 és T_2 egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

G jelentése (α) vagy (β) képletű heterociklusos csoport, ahol α W_1 -től W_5 -ig terjedő és X_1 -től X_4 -ig terjedő szubsztituenseket úgy választjuk, hogy kémiaiilag stabilis csoportot alkotnak, és meghatározásuk az alábbi:

- W_1 , W_2 és W_3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy CR_5 , NR_4 vagy CO csoport,
- W_4 jelentése nitrogénatom vagy CR_3 , NR_4 vagy CO csoport;
- W_5 jelentése szénatom vagy nitrogénatom;
- X_1 jelentése kémiai kötés, nitrogénatom vagy CR_3 vagy NR_4 csoport;
- az X_2 -től X_4 -ig terjedő szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül CR_3 , NR_4 , CO, SR_4 vagy SO_2 csoport, vagy oxigén-, kén- vagy nitrogénatom;
- R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú perhalogén-alkil-csoport, nitrocsoport vagy aminocsoport (amely adott esetben egy vagy két egyenes

vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált),

- R_4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált aril-alkil-csoport;
- R_5 jelentése valamelyik R_3 csoport, vagy pedig két szomszédos R_5 csoport azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített, részben telítetlen vagy telítetlen mono- vagy biciklusos csoportot is alkothat, amely adott esetben 1-5 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat, és a fenti csoport adott esetben egy vagy több R_3 vagy oxocsoporttal szubsztituálva lehet;

azzal a feltétellel, hogy az (α) és (β) képletekben legalább egy heteroatom van jelen, a szaggatott vonalak jelzik, hogy a kérdéses csoportok telítetlen kötést vagy több konjugált vagy konjugálatlan telítetlen kötést tartalmazhatnak, és – ha telítetlen kötés nincs jelen – a maradék vegyértékeket hidrogénatomok kötik le, és az (α) és (β) T_2 -vel kapcsolódnak bármely gyűrűkapcsolatuk által.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 5-helyzetében kapcsolódik, valamint azok enantiomerjei és diasztereoizomerjei és mindezek gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 6-helyzetében kapcsolódik, valamint azok enantiomerjei és diasztereoizomerjei és mindezek gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol mind R_1 , mind R_2 jelentése hidrogénatom, valamint enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik és mindezek gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol T_1 jelentése metilénecsopott, valamint enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik és azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek, enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol G jelentése 2-furil-, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil-, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il-, 1-oxo-2(1H)-ftálazinil-, 7-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il-, 6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolinil-, 3-benzil-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)pirimidinil-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il-, 1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1,2-benzizotiazol-2-il-, 1,3-dioxo-3,6-dihidropirroló[3,4-c]karbazol-2(1H)-il-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[c]izoindol-2-il-, 3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek, valamint enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; T_1 jelentése metilénecsopott, T_2 jelentése alkilénecsopott; és G jelentése 2-furil-, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-3(2H)-kinazolinil-, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il-, 1-oxo-2(1H)-ftálazinil-, 7-metil-5-oxo-5H-[1,3]tiazolo-[3,2-a]pirimidin-6-il-, 6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinoli-

nil-, 3-benzil-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izindol-2-il-, 1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1,2-benzizotiazol-2-il-, 1,3-dioxo-3,6-dihidropirrolo[3,4-c]karbazol-2(1H)-il-, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[c]izindol-2-il-, 3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil-csoport.

8. A 7. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek, enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 5-helyzetében kötődik.

9. A 7. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek, enantiomerjeik és diasztereoizomerjeik, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol a cianocsoport az indol gyűrűrendszer 6-helyzetében kötődik.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű

- 3-({1-[2-(7-metil-5-oxo-5H)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű

- 3-({1-[2-(6-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-3-pirrolidinil}metil)-1H-indol-5-karbonitril-hidroklorid.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű kiinduló anyagot – ahol R_1 , R_2 és T_1 jelentése az (I) képlet szerinti –

- redukáló közegben egy (III) általános képletű aldehiddel



reagáltatunk – ahol G jelentése az (I) képlet szerinti, és T'_2 jelentése kémiai kötés vagy egyenes vagy elágazó, 1-5 szénatomos alkilénecsoport;

- vagy bázisos közegben egy (IV) általános képletű halogénezett vegyülettel



reagáltatjuk, ahol T_2 jelentése az (I) képlet szerinti, és Hal jelentése halogénatom,

és így egy (I) képletű vegyülethez jutunk;

vagy bázisos közegben egy (V) általános képletű vegyülettel



reagáltatjuk, ahol T_2 jelentése az (I) képlet szerinti, Hal jelentése halogénatom, és P' amin-védőcsoportot jelent,

és így egy (VI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 , R_2 , T_1 , T_2 és P' jelentése a fenti;

majd ezt a (VI) képletű vegyületet a primer amin védőcsoportjának eltávolítása után olyan ciklusos csoporttal kondenzáljuk, amely az (I) képletben lévő G csoport prekursora, és így (I/a) képletű vegyülethez jutunk, amely az (I) általános képletű vegyületeknek olyan alcsoportja, ahol R_1 , R_2 , T_1 és T_2 jelentése a fenti, és G' jelentése az (I) képletben G-ként definiált csoport, azzal a feltétellel, hogy G' a T_2 csoporthoz nitrogénatom útján kötődik;

és az így kapott (Ia) és (I) képletű vegyületeket

- szükséges esetben szokásos tisztítási eljárással tisztítjuk;
- ahol lehetséges, szokásos elválasztási eljárással elválasztjuk;
- kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sókká alakítjuk.

13. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy vegyületet tartalmaz önmagában, vagy egy vagy több inert, nemtoxikus, gyógyászati

szempontból elfogadható segédanyaggal vagy vivőanyaggal alkotott kombinációban.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény – amely az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti, legalább egy hatóanyagot tartalmaz – alkalmazása szerotonin-visszavételt gátló hatóanyagokként depresszió, megszállottsági-kényszerképzetes megbetegedések, fóbiák, gyógyszer-visszaéléssel társult kényszerképzetes betegségek, ideges falánkság és szorongás kezelésében alkalmazható gyógyszerek gyártásában.

+ 1 lap rajz

Ud!

ADIR ET COMPAGNIE

helyett a meghatalmazott:

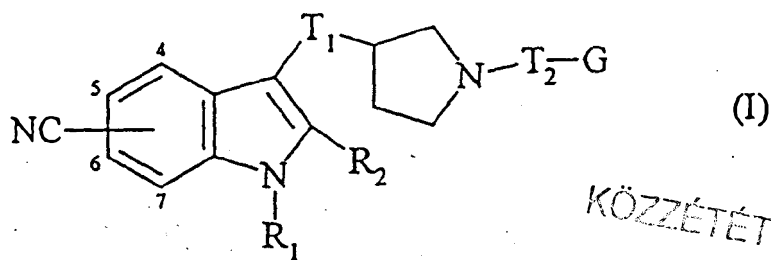
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft

Dr. Palágyi Tivadar

szabadalmi ügyvivő





KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

