

1871/95

2007 7 17 99

KÖZZÉTÉTEL FELDANI

PIRROLO-PIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK *pirrolo-piridin származékok*

Merck Sharp and Dohme Ltd., Hoddesdon, Hertfordshire, Nagy-Britannia

Az OTH-hoz való benyújtás/napja: 1995. 06. 28.

Elsőbbségei: 1993. 03. 01.(9304111.9)
1993. 03. 05. (9316275.8) Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB94/00337

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/20497

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű pirrolo-piridin-származékok vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy prodrug-jaik pszichotikus rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállításánál való alkalmazására, továbbá az új (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-alkoxi-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, heterocikloalkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil- vagy heteroaril-alkinilcsoport; vagy R¹ jelentése olyan egyenes vagy elágazó láncú alkilénlánc, amely adott esetben oxigénatomot foglal magába, amely piperazinrészt köt össze az R² szubsztituenshez;

R² jelentése alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-alkoxi-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, heterocikloalkil-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil- vagy heteroaril-alkinilcsoport;

R³, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy szénhidrogén-, heterociklusos, ciano-, trifluor-metil-, nitro-, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -COR^a, -CO₂R^a vagy -CONR^aR^b képletű csoportot jelentenek; és

R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy szénhidrogén- vagy heterociklusos csoport.

1971/95

KÖZZÉTÉTEL
PELDANI

000007

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

PIRROLO-PIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK

Merck Sharp and Dohme Ltd., Hoddesdon, Hertfordshire, Nagy-Britannia

Feltalálók:

BAKER Raymond vegyész, Harlow, Essex,

LEESON Paul David vegyész, Harlow, Essex,

CURTIS Neil Roy vegyész, Harlow, Essex,

RIDGILL Mark Peter vegyész, Harlow, Essex

KULAGOWSKI Janusz Jozef vegyész, Harlow, Essex

SMITH Adrian Leonard vegyész, Harlow, Essex, Nagy-Britannia

Bejelentés
A PCT-hoz való benyújtás napja:

1993. 06. 23.

Elsőbbségei:

1993. 03. 01.(9304111.9)

1993. 03. 05. (9316275.8) Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma:

PCT/GB94/00337

A nemzetközi közzététel száma:

WO 94/20497

A találmány heteroaromás vegyületek egy adott csoportjába tartozó vegyületek alkalmazására, közelebbről olyan szubsztituált pirrolo[2,3-b]piridin-származékok alkalmazására vonatkozik, amelyek az agyon belül dopamin receptor szubtípusok antagonistái, ezért hasznosak lehetnek pszichotikus rendellenességek, például a skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére.

A skizofrénia "dopamin-hipotézise" feltételezi a megbetegedés során a dopamin neurotranszmissziójának megnövelt aktivitását. Ezt a hipotézist támasztják alá azok a korai megfigyelések, amelyek szerint egyes, dopamin-agonista vagy dopamin-felszabadító tulajdonságokkal bíró hatóanyagok, például az amfetamin képes akut paranoid skizofréniától meg nem különböztethető pszichózis esetében jótékonyan hatni.

A skizofrénia olyan rendellenesség, amelyet hagyományosan neuroleptikumokként ismert hatóanyagokkal kezelnek. Az esetek többségében a skizofrénia szimptomái sikeresen kezelhetők úgynevezett klasszikus neuroleptikus ágenssel, például a haloperidollal. A klasszikus neuroleptikumok általában antagonistá hatást fejtenek ki a dopamin D₂ receptoroknál. Az a tény, hogy a klasszikus neuroleptikumoknak a dopamin receptorokra hatásuk van az agyban, a skizofrénia "dopamin hipotézise" elméletét erősíti.

Molekuláris biológiai módszerekkel sikerült a dopamin receptorok különböző szubtípusainak létét bizonyítani. A dopamin D₁ receptor szubtípus legalább kétféle diszkrét formában volt kimutatható. A D₂ receptor szubtípusnak kétféle formája van, míg a D₃ receptor szubtípusnak legalább egy formája. A későbbiekben Van Tol és munkatársai: a Nature (London), 350, 610 (1991) szakirodalmi helyen a D₄ receptor szubtípust, míg Sunahara és munkatársai a Nature (London), 350, 614 (1991) szakirodalmi helyen a D₅ receptor szubtípust írták le.

Függetlenül jótékony antipszichotikus hatásuktól a klasszikus neuroleptikus ágensek, például a haloperidol gyakran felelősek akut extrapiramidális szimptomák és neuroendokrin zavarok kiváltása vonatkozásában. Ezek a mellékhatások - amelyek nyilvánvalóan rontják a klasszikus neuroleptikumok klinikai alkalmazha-

tóságát - feltételezhetően a D₂ receptorok blokádjának tulajdoníthatók az agy corpus striatum részében. Van Tol és munkatársai a fentiekben említett publikációjukban utalnak arra, hogy a dopamin D₄ receptor szubtípus vonatkozásában szelektíven ható vegyületek - miközben kevésbé hatnak a D₂ szubtípusnál - mentesek lehetnek vagy legalábbis kevésbé hajlamosak a klasszikus neuroleptikumokra jellemző mellékhatásoktól, illetve ilyen hatások kifejtésére, ugyanakkor megtartják előnyös antipszichotikus hatásukat.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülő vegyületek az agyban a dopamin receptor szubtípusok vonatkozásában antagonisták hatásúak, előnyösen alkalmazhatók pszichotikus rendellenességek, például skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek továbbá szelektív aktivítást mutatnak a dopamin D₄ receptor szubtípus vonatkozásában a többi dopamin receptor szubtípushoz, különösen a D₂ szubtípushoz képest, ezért feltételezhetően kevesebb mellékhatást fejtenek ki, mint a klasszikus neuroleptikus hatóanyagok.

A 3 362 956 és 3 511 841 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban olyan 1-[(heterociklusos)-rövid szénláncú alkil]-4-(szubsztituált piperazin-származékokat ismertetnek, amelyeknél a heterociklusos rész többek között pirrolo[2,3-b]piridinilcsoportot (ezt a csoportot a leírásokban 7-aza-indolilcsoportként említik) jelenthet. Ezek a vegyületek a leírások szerint az autonóm idegrendszerrel, a kardiovaszkuláris rendszerre és a vázizomrendszerre a legkülönbözőbb depresszáns hatást fejtenek ki, így többek között pszichomotoros depresszánsként, szedatívumként, adrenolitikumként, a rektális hőmérsékletet csökkentőként, görcsoldóként, vérnyomást csökkentő ágensekként és a szív-erősséget fokozó ágensekként hasznosíthatók. Nincs azonban pontos utalás ezekben a szabadalmi leírásokban abban a tekintetben, hogy ezek a vegyületek hasznosíthatók lennének pszichotikus rendellenességek, például skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére, és még inkább nem található olyan utalás, hogy kevesebb mellékhatásuk lenne, mint a klasszikus neuroleptikus ágensek melléknek.

Így a jelen találmány kiterjed a következőkben ismertetésre kerülő (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és prodrugjaik alkalmazására pszichotikus rendellenességek, például skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállításánál. Az (I) általános képletben

- R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil-, aril-(2-6 szénatomos)alkinil-, (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- vagy heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoport; vagy R¹ jelentése olyan, 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilénlánc, amely adott esetben oxigénatomot foglal magába, amely piperazínrészt köt össze az R² szubsztituenshez;
- R² jelentése adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil-, aril-(2-6 szénatomos)alkinil-, (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- vagy heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoport;
- R³, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy szénhidrogén-, heterociklusos, ciano-, trifluor-metil-, nitro-, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -COR^a, -CO₂R^a vagy -CONR^aR^b képletű csoportot jelentenek; és
- R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy szénhidrogén- vagy heterociklusos csoport.

Ezek a vegyületek tehát felhasználhatók pszichotikus rendellenességek, például skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülhetnek tehát olyan (I) általános képletű vegyületek is, amelyeknél R^1 jelentése 1-4 szénatomot és adott esetben oxigénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú alkilénecsoporthoz (mely oxigénatom az R^2 csoporttal piperazinrészt köt össze) eltérő jelentésű, míg a többi helyettesítő jelentése a korábban megadott.

Gyógyászati készítmények előállítása céljából a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói gyógyászatiilag elfogadható sók. Hasznosíthatók azonban más sók a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik előállításánál. A találmány szerinti vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói közé tartoznak savaddíciós sók, amelyeket például úgy állíthatunk elő, hogy a találmány értelmében alkalmazni kívánt vegyület oldatát egy gyógyászatiilag elfogadható sav, például hidrogén-klorid, kénsav, fumársav, maleinsav, borostyánkőssav, ecetsav, benzoésav, oxálsav, citromsav, borkősav, szénsav vagy foszforsav oldatával keverjük össze. Továbbá a találmány értelmében alkalmazásra kerülő vegyületek hordozhatnak savas csoportokat is, így hasznosíthatók olyan gyógyászatiilag elfogadható sók formájában, mint például az alkálifémsók, így például nátrium- vagy káliumsók; alkáliföldfémsók, így például kalcium- vagy magnéziumsók; és megfelelő szerves ligandumokkal képzett sók, például kvaterner ammóniumsók.

A "szénhidrogén-csoport" kifejezés alatt a jelen leírásban egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs, legfeljebb 18, célszerűen legfeljebb 15 és előnyösen legfeljebb 12 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk. A célszerűen hasznosítható szénhidrogén-csoportokra példaképpen megemlíthetünk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos)cikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil- és aril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoportokat.

tokat.

A "heterociklusos csoport" kifejezés alatt a leírásban legfeljebb 18 szénatomot és legalább egy heteroatomot, előnyösen oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportokat értünk. A heterociklusos csoport célszerűen legfeljebb 15 szénatomot, előnyösen legfeljebb 12 szénatomot tartalmaz, és előnyösen szénatomon át kapcsolódik a molekula további részéhez. A célszerűen alkalmazható heterociklusos csoportokra példaképpen megemlíthetünk 3-7 szénatomos heterocikloalkil-, (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- és heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoportokat.

A "szénhidrogén-csoport" kifejezés jelentésén belül, illetve R , R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül a célszerűen alkalmazható alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok. Jellegzetes példaként említhetjük a metil- és etilcsoportokat, továbbá az egyenes vagy elágazó láncú propil- és butilcsoportokat. Különösen előnyös alkilcsoportok a metil-, etil-, n-propil-, izopropil- és a terc-butilcsoport.

A "szénhidrogén-csoport" kifejezés jelentésén belül, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül a célszerű alkenilcsoportok egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok. Jellegzetes példaként említhetjük a vinil- és allil-csoportot.

A "szénhidrogén-csoport" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül a célszerű alkinilcsoportok egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoportok. Jellegzetes példaként említhetjük az etinil- és propargilcsoportot.

A célszerű cikloalkilcsoportok 3-7 szénatomot tartalmaznak. Példaképpen megemlíthetjük a ciklopropil- és ciklohexilcsoportot.

A "szénhidrogén" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül az arilcsoportokra példaképpen megemlíthetjük a fenil- és

naftilcsoportot.

A "szénhidrogén" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül aril-(1-6 szénatomos)alkilcsoportként példaképpen megemlíthetjük a benzil-, naftil-metil-, fenetil- és fenil-propilcsoportot.

A célszerű heterocikloalkilcsoportokra példaképpen megemlíthetjük az azetidil-, pirrolidil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil- és tetrahydrofurilcsoportot.

A "heterociklusos csoport" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül a (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkilcsoportokra megemlíthetjük tetrahydrofuril-etilcsoportot.

A "heterociklusos csoport" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 helyettesítők definícióján belül a heteroarilcsoportokra célszerűen megemlíthetjük a piridil-, kinolil-, izokinolil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, piranil-, furil-, benzofuril-, dibenzofuril-, tienil-, benztienil-, indolil-, indazolil-, imidazolil-, benzimidazolil-, oxadiazolil- és tiadiazolilcsoportokat.

A "heterociklusos csoport" kifejezés jelentésén, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek definícióján belül a heteroaril-(1-6 szénatomos)alkilcsoportra példaképpen megemlíthetjük a tienil-metil-, piridil-metil-, pirimidinil-metil- és a pirazinil-metilcsoportot.

A szénhidrogén- és heterociklusos csoportok, illetve R^1 és R^2 szubsztituensek adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több helyettesítővel, és pedig a következő helyettesítők közül megválasztott szubsztituenssel: 1-6 szénatomos alkil-, adamantil-, fenil-, aril-(1-6 szénatomos)-alkil-, halogén-, halogén-(1-6 szénatomos)alkil-, amino-(1-6 szénatomos)alkil-, (1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkil-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, hidroxi-(1-6 szénatomos)alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-, keto-, 1-3 szénatomos alkilén-dioxi-, nitro-, ciano-, karboxil-, (2-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, (2-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-(1-6 szénatomos)alkil-, (2-6 szénato-

mos)alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, (2-6 szénatomos)alkil-karbonil-, aril-karbonil-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, trifluor-metán-szulfonil-oxi-, $-NR^V R^W$, $-NR^V COR^W$, $-NR^V CO_2 R^W$, $-NR^V SO_2 R^W$, $-CH_2 NR^V SO_2 R^W$, $-NH CONR^V R^W$, $-PO(OR^V)(OR^W)$, $-CONR^V R^W$, $-SO_2 NR^V R^W$ és $-CH_2 SO_2 NR^V R^W$ szubsztituensek, és az utóbbiakban R^V és R^W egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos)alkilcsoportot jelentek.

A "halogénatom" kifejezés alatt fluor-, klór-, bróm- és jódatomot, különösen klóratomot értünk.

A jelen találmány oltalmi köre magába foglalja a fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületek prodrug-jainak alkalmazását is. Az ilyen prodrugok általában az (I) általános képletű vegyületek olyan funkcionális származékai, amelyek készséggel átalakulnak *in vivo* a kívánt (I) általános képletű vegyületté. A célszerűen hasznosítható prodrug származékok kiválasztására és előállítására hagyományos módszereket ismertetnek például a "Design of Prodrugs" című könyvben, amely Bundgaard, H. szerkesztésében az Elsevier kiadó gondozásában 1985-ben jelent meg.

Ha a találmány értelmében alkalmazott vegyületeknek legalább egy aszimmetriacentrumuk van, akkor enantiomerek formájában lehetnek. Ha a találmány értelmében alkalmazott vegyületeknek két vagy több aszimmetriacentruma van, akkor ráadásul diasztereoizomerek formájában lehetnek. Szakember számára érthető, hogy az össze ilyen izomert és ezek keverékeit hasznosíthatjuk a találmány értelmében.

Célszerűen az R szubsztituens jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, különösen hidrogénatom.

Célszerűen az R^1 szubsztituens jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, különösen hidrogénatom.

Ha R^1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben oxigénatomot is tartalmaz, mely az R^2 cso-

porthoz piperazinrészt kapcsol, akkor ez az alkilénecsoport célszerűen metilén-, etilén- vagy oxametilénecsoport.

R^2 célszerűen 1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil- és heteroarilcsoportot jelent, mely csoportok mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet. R^2 jelentésében az adott esetben jelenlévő szubsztituensekre példaképpen megemlíthetjük a halogénatomokat, továbbá az 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, hidroxil-(1-6 szénatomos)alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(1-6 szénatomos)alkil-, 1-3 szénatomos alkilén-dioxi-, karboxil-, (2-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, (1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkil- és a di(1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkilcsoportokat.

R^2 jelentésében közelebbről megemlíthetjük a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, fenil-, metil-fenil-, etil-fenil-, fluor-fenil-, klór-fenil-, diklór-fenil-, bróm-fenil-, jód-fenil-, trifluor-metil-fenil-, hidroxil-fenil-, hidroxil-metil-fenil-, metoxil-fenil-, etoxil-fenil-, metoxil-metil-fenil-, metilén-dioxi-fenil-, karboxil-fenil-, metoxil-karbonil-fenil-, etoxil-karbonil-fenil-, nitro-fenil-, dimetil-amino-fenil-, dimetil-amino-metil-fenil-, benzil-, klór-benzil-, fenetil-, fenoxil-etil-, metil-piridil-, klór-piridil-, izokinil-, indolil-, metil-indolil-, indazolil- és benzotienilcsoportot.

R^3 , R^4 és R^5 szubsztituensek jelentésére célszerűen megemlíthetjük a hidrogén- vagy halogénatomokat vagy ciano-, nitro-, trifluor-metil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi- és (2-6 szénatomos)alkil-karbonilcsoportokat. Különösen célszerűen ezek a helyettesítők hidrogén-, fluor- vagy klóratomot vagy metil-, metoxi- vagy benzil-oxicsoportot jelentenek.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülő vegyületek egy előnyös alcsoportját alkotják a (IIA) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és prodrug-jai. A (IIA) általános képletben

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, különösen hidrogénatom;

R¹³ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluor-metil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi- vagy (2-6 szénatomos)alkil-karbonilcsoport; és

R¹⁷ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, hidroxi-(1-6 szénatomos)alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil-, karboxil-, (2-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, (2-6 szénatomos)alkil-karbonil-, ciano-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, amino-(1-6 szénatomos)alkil-, (1-6 szénatomos)-alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkil- vagy di(1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkilcsoport.

R¹³ jelentése különösen előnyösen hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy metil-, etil-, metoxi- vagy benzil-oxicsoport, különösen hidrogénatom.

R¹⁷ jelentésére megemlíthetjük közelebbről a hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot vagy metil-, etil-, trifluor-metil-, hidroxil-, hidroxi-metil-, metoxi-, etoxi-, metoxi-metil-, karboxil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, nitro-, dimetil-amino- és a dimetil-amino-metilcsoportot.

A találmány értelmében alkalmazható vegyületek egy másik alcsoportját alkotják a (IIB) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és prodrug-jaik. A (IIB) általános képletben m értéke 1, 2 vagy 3, továbbá R¹⁰, R¹³ és R¹⁷ jelentése a (IIA) általános képletnél megadott.

A találmány értelmében alkalmazható vegyületek egy további alcsoportját alkotják a (IIC) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sóik és prodrug-jai. A (IIC) általános képletben n, R¹⁰ és R¹³ jelentése a (IIA) általános képletnél megadott, míg W jelentése (i), (ii), (iii) vagy (iv) általános képletű csoport, és az utóbbi négy képletben

V jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

R¹⁷ jelentése a (IIA) általános képletnél megadott;

R¹⁸ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

R²⁷ jelentése halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino- vagy di(1-6 szénatomos)alkil-aminocsoport.

Célszerűen R²⁷ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom, különösen metilcsoport vagy klóratom.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülő vegyületek egy további alcsoportját alkotják a (IID) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászati-lag elfogadható sói és prodrugjai. A (IID) általános képletben

X jelentése -CH₂- vagy -CH₂CH₂- képletű csoport,

Y jelentése kémiai kötés vagy oxigénatom; továbbá

R¹⁰, R¹³ és R¹⁷ jelentése a (IIA) általános képletnél megadott.

A (I) általános képlet által definiált vegyületcsoportba tartozó vegyületek közül egyesek új vegyületek. A találmány értelmében alkalmazásra kerülő új vegyületek alcsoportjait alkotják a (IIB), (IIC) és (IID) általános képletű vegyületek, valamint sóik és prodrug-jaik. A találmány értelmében alkalmazásra kerülő új vegyületek egy külön alosztályát alkotják azok, amelyeknek különösen előnyös szelektív antagonistá hatásuk van a dopamin D₄ receptor szubtípushoz képest, és így különösen előnyösen használhatóak pszichotikus rendellenességek, például skizofrénia kezelésére és/vagy megelőzésére a klasszikusan használt neuroleptikus hatóanyagok alkalmazása esetén jelentkező mellékhatásoknál jóval kevesebb mellékhatással a (IIE) általános képletű vegyületek, valamint sóik és prodrug-jaik. A (IIE) általános képletben R¹³ jelentése a (IIA) általános képletnél megadott, míg R³⁷ jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy trifluor-metilcsoport. A találmány továbbá a következő új vegyületekre, valamint sóikra és prodrug-jaikra vonatkozik:

3-(4-fenil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-(4-benzil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-etil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-dimetil-amino-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(5-klór-pirid-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3-izokinolil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(5-indolil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-jód-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-trifluor-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(2-fenoxi-etil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(1-metil-indol-5-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(indazol-5-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-etoxi-karbonil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-karboxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-bróm-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-hidroxi-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(5-metil-pirid-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(benzotiofén-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(benzotiofén-3-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[1,2-a]kinolin;
 8-klór-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[1,2-a]kinolin;
 8-klór-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[2,1-c]-1,4-benzoxazin;
 3-[4-(4-metoxi-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-dimetil-amino-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 és
 3-(1,2,3,4,10,10a-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-
 piridin.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek egy vagy több új találmány szerinti vegyületet tartalmazznak gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal kombinációban. Előnyösen az ilyen készítmények olyan dózisegységek formájában kerülnek előállításra, mint például a tabletták, pirulák, kapszulák, porok, granulák, granulátumok, steril parenterális oldatok vagy szuszpenziók, adagolható aeroszók vagy folyékony permetek, cseppek, ampullák, autoinjektálható eszközök vagy kúpok; és ezek a készítmények orális, parenterális, intranazális, szublingvális vagy rektális beadásra, illetve inhalálás vagy belélegzés útján való alkalmazásra hasznosíthatók. Alternatív módon a találmány szerinti készítmények elkészíthetők egyszer egy héten vagy egyszer egy hónapban való alkalmazásra képes formában, például úgy, hogy a hatóanyag egy oldhatatlan sóját, például dekanoátsóját intramuszkuláris injektálásra alkalmas depot-készítménnyé lehet alakítani. Szilárd halmazállapotú készítmények, például tabletták előállítása céljából a hatóanyagot gyógyászatiilag alkalmas hordozóanyaggal, például hagyományos tablettázó komponensekkel, így például kukoricakeményítővel, laktózzal, szaccharózzal, szorbittal, talkummal, sztearinsavval, magnézium-sztearáttal, dikalcium-foszfáttal vagy gyantákkal és egyéb, gyógy-

szergyártásra hasznosítható hordozóanyaggal, például vízzel keverjük össze, mikor olyan szilárd halmazállapotú készítményt kapunk, amely homogén keverékben tartalmazza a találmány szerinti vegyületet vagy nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható sóját. Ha az ilyen készítmények esetében homogenitásról beszélünk, az alatt azt értjük, hogy a hatóanyag egyenletesen van elosztatva a készítményen belül, vagyis a készítmény egyszerűen kisebb adagokra osztható, azaz például tablettákká, pirulákká és kapszulákká. Az ilyen szilárd előformulázott készítmény tehát például 0,1-500 mg találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó dózisegységekké formulázható. A találmány szerinti tabletták vagy pirulák megfelelő bevonattal lehetnek ellátva vagy más módon lehetnek kialakítva abból a célból, hogy a nyújtott hatás előnyeit lehessen biztosítani. Így például a tabletták vagy pirulák tartalmazhat egy úgynevezett belső dózist és egy külső dózist, az utóbbit például az előbbi külsején kialakítva. A két komponenst olyan réteg választhatja el, amely képes a gyomor lebontó hatásának ellenállni és így lehetővé teszi a belső dózis vagy komponens bejutását érintetlenül a duodénumba vagy késleltetett hatóanyag-felszabadulást. Az ilyen, a gyomor lebontó hatásának ellenálló réteg vagy bevonat kialakítható a legkülönbözőbb anyagokból, például polimer savakból és ezek keverékeiből, így például sellakból, cetil-alkoholból és cellulóz-acetátból.

A találmány szerinti új készítmények elkészíthetők olyan, folyékony halmazállapotú formában is, amelyek orálisan vagy injekciós útján adagolhatók, így például vizes oldatok, alkalmasan ízesített szirupok, vizes vagy olajos szuszpenziók és ízesített emulziók formájában, valamint elixírek formájában. Az emulziókhoz hasznosíthatunk emészthető olajokat, például gyapotmag-olajat, szézámolajat, kókuszdióolajat vagy földimogyoróolajat. A vizes szuszpenziókhoz alkalmazható diszpergálószerekre vagy szuszpendálószerekre példaképpen megemlíthetünk szintetikus és természetes gyantákat, például tragakanyagantát, akácmézgát, alginátot, dextránt, nátrium-karboxil-metil-cellulózt, metil-cellulózt, polivinil-pirrolidont vagy zselatint.

A skizofrénia kezelése céljából a célszerűen alkalmazandó napi dózis 0,01 -

250 mg/kg, előnyösen 0,05 - 100 mg/kg és különösen előnyösen 0,05-5 mg/kg. A vegyületek beadhatók naponta egy-négy alkalommal.

Az (I) általános képletű vegyületek, beleértve az új vegyületeket is, előállíthatók úgy, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel - a képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a korábban megadott, míg RP jelentése a korábban megadott R helyettesítő jelentésével azonos vagy egy alkalmas védőcsoportot jelent - reagáltatunk lényegében ekvimoláris mennyiségű formaldehid jelenlétében, majd szükséges esetben az RP védőcsoportot eltávolítjuk, és ezután kívánt esetben szokásos módon N-alkilezést hajtunk végre az R szubsztituens bevitele céljából.

A reagáltatást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a reakciópartnereket vizes ecetsavban keverjük, ideálisan egy puffer, például nátrium-acetát-trihidrát jelenlétében, célszerűen szobahőmérsékleten.

A formaldehidet hasznosíthatjuk paraformaldehid vagy pedig egy közömbös oldószerrel készült formaldehid-oldat, így például 37 %-os vizes formaldehid-oldat formájában.

Ha jelen van, akkor a RP védőcsoport célszerűen egy acilcsoport, például acetilcsoport, amely egyszerűen eltávolítható szükséges esetben erősen bázikus körülmények között végzett kezelés útján, például nátrium-metiláttal metanolban. Alternatív módon az RP védőcsoport lehet egy karbamoilcsoport, például terc-butoxi-karbonilcsoport, amely egyszerűen eltávolítható szükséges esetben enyhén savas körülmények között végzett kezeléssel.

Egy alternatív módszer értelmében az (I) általános képletű vegyületek, beleértve az új vegyületeket is, előállíthatók úgy, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel - az utóbbiban R^3 , R^4 , R^5 és RP jelentése a korábban megadott, míg L jelentése alkalmas kilépőcsoport - reagáltatunk, majd szükséges esetben a RP védőcsoportot eltávolítjuk és ezután kívánt esetben szokásos módon végzett N-alkilezéssel az R helyettesítőt beviszszük.

A L kilépőcsoportra célszerű példaképpen említhetünk halogénatomokat, így például klór- vagy brómatomot, vagy pedig dialkil-aminocsoportokat, például dimetil-aminocsoportot.

Ha L jelentése halogénatom, akkor a (IV) és (V) általános képletű vegyületek reagáltatását egyszerűen végrehajthatjuk úgy, hogy a reakciópartnereket bázikus körülmények között egy alkalmas oldószerben keverjük, például kálium-karbonát jelenlétében N,N-dimetil-formamidban, vagy pedig trietil-amin jelenlétében tetrahidrofuránban vagy acetonitrilben. Ha L jelentése dialkil-aminocsoport, akkor a reagáltatást egyszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a reakciópartnereket egy közömbös oldószerben, például toluolban melegítjük, jellegzetesen az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten.

Ha kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, akkor a (III), (IV) és (V) általános képletű kiindulási vegyületeket előállíthatjuk a következőkben ismertetésre kerülő példákban ismertetett módszerekkel analóg módon vagy pedig a szakirodalomból jól ismert módszerekkel.

Szakember számára érthető, hogy a fentiekben ismertetett módszerek bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyület átalakítható egy másik (I) általános képletű vegyületté a szakirodalomból jól ismert módszerekkel. Így például egy, R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület R helyén 1-6 szénatomos alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté alakítható egy alkil-jodiddal, például metil-jodiddal végzett kezelés útján, jellegzetesen bázikus körülmények között, például nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-formamidban, vagy pedig trietil-amin jelenlétében acetonitrilben. Továbbá egy, R² helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyület előállítható egy megfelelő alkil-észterből szokásos észterhasítási módszerekkel, jellegzetesen egy bázissal, így például nátrium-hidroxiddal egy rövid szénláncú alkanolban, például etanolban végzett kezelés útján. Hasonló módon egy, R² helyén alkil-észter- vagy karboxamidocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyület átalakítható egy megfelelő hidroximetil- vagy aminoszarmazékká egy alkalmas redukáló-

szerrel, például diizobutil-aluminium-hidriddel vagy lítium-aluminium-hidriddel végzett redukálás útján.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülő, fentiekben ismertetett előállítási eljárások során sztereoizomerek képződhetnek, és ezek az izomerek egymástól elválaszthatók hagyományos módszerekkel, például preparatív kromatográfiás úton. Előállíthatók továbbá a célvegyületek racém elegyek formájában vagy pedig az egyes enantiomerek formájában enantiospecifikus szintézismódszerekkel vagy rezolválással. A találmány szerinti vegyületek rezolválhatók például a megfelelő enantiomerekké olyan szokásos módszerekkel, mint a preparatív nagy felbontóképességű folyadékkromatográfia, vagy pedig diasztereomer párok képzése útján egy optikailag aktív savval végzett sóképzéssel, majd frakcionált kristályosítás és a szabad bázis felszabadítása útján. E célra optikailag aktív savként használhatunk például (-)-di-p-toluoil-D-borkősavat és/vagy (+)-di-p-toluoil-L-borkősavat. A vegyületek rezolválhatók továbbá diasztereomer-észterek vagy amidok képzése, majd kromatográfiás elválasztás és a királis rész eltávolítása útján.

A fentiekben ismertetett szintézismódszerek bármelyikének végrehajtása során szükséges és/vagy kívánatos lehet valamely, a reakcióban részt vevő molekula érzékeny vagy reakcióképes csoportjának megvédése. Ez elérhető hagyományos védőcsoportokkal, például a következő szakirodalmi helyek valamelyikében ismertetett védőcsoportokkal: "Protective Groups in Organic Chemistry", a könyv McOmie, J.F.W. szerkesztésében a Plenum Press kiadó gondozásában 1973-ban jelent meg; Greene, T.W. és Wuts, P.G.M.: "Protective Groups in Organic Synthesis", a könyv John Wiley & Sons kiadó gondozásában 1991-ben jelent meg. A védőcsoportokat a későbbiekben az e célra jól ismert módszerekkel távolíthatjuk el.

A találmány szerinti vegyületek előállítását a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

A találmány értelmében alkalmazásra kerülő vegyületek hatékonyan inhibítálják a [^3H]-spiperone kötődését klónozott sejtvonalakban kifejezett hu-

mán dopamin D₄ receptor szubtypusokhoz.

[³H]-spiperone kötésének tanulmányozása

PBS-ben humán dopamin D₄ receptor szubtypust kifejező klónozott sejtvo-
nalakat különítünk el, majd lízisnek vetünk alá 10 mmólos, 5 mmól magnézium-
szulfátot tartalmazó Tris-HCl-pufferben (pH=7,4) 20 percen át jégen. A membrá-
nokat ezután 50 000 g értéknél centrifugáljuk 15 percen át 4 °C hőmérsékleten,
majd a kapott pelleteket újrassuszpendáljuk meghatározáshoz alkalmazott puffer-
ben 20 mg/ml nedves tömegarányban. A meghatározáshoz használt puffer olyan
50 mmólos Tris-HCl puffer, amelynek pH-értéke 7,4, továbbá 5 mmól EDTA-t,
1,5 mmól kalcium-kloridot, 5 mmól magnézium-kloridot, 5 mmól kálium-
kloridot, 120 mmól nátrium-kloridot és 0,1 % aszkorbinsavat tartalmaz. Az
inkubálásokat 60 percen át szobahőmérsékleten (22 °C) végezzük 0,05-2
nanomól [³H]-spiperon vagy 0,2 nanomól ugyanilyen anyag jelenlétében a he-
lyettesítési vizsgálatoknál, és a helyettesítési vizsgálatot 20-100 µg fehérje adago-
lása útján végezzük 0,5 ml-es végső meghatározási térfogatban. Az inkubálást
gyors szűréssel fejezzük be olyan nagy GF/B szűrőn, amelyet előzetesen 0,3 %-
os PEI-oldatban előáztattunk, majd a szűrőt 10 ml jéghideg 50 mmólos Tris-HCl-
pufferrel (pH=7,4) mossuk. A specifikus kötést 10 µmól apomorfinnal határozzuk
meg, és a radioaktivitást LKB béta-számlálóval mérjük. A kötési paramétereket
nem-lineáris, a legkisebb négyzetek regressziós analízisével határozzuk meg,
majd mindegyik vegyület esetében kiszámítjuk a K_i inhibíciós konstanst.

A következőkben ismertetésre kerülő példák szerinti vegyületek mindegyi-
két vizsgáljuk a fenti tesztben, és megállapíthatjuk, hogy a [³H]-spiperonnak a
humán dopamin D₄ receptor szubtypustól való helyettesítése vonatkozásában K_i
értékük 1,5 µmól alatti.

1. példa

3-(4-Fenil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

4 ml ecetsav és 2 ml víz elegyében feloldunk 1,63 g (10,0 mmól) 1-fenil-pi-
perazint és 1,36 g (10,0 mmól) nátrium-acetát-trihidrátot, majd az így kapott ol-

dathoz 0,9 ml (12 mmól) vizes formaldehidet adunk, és a kapott reakcióelegyet 5 percen át keverjük. Ezután 1,18 g (10 mmól) 1H-pirrolo[2,3-b]-piridint adagolunk, majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 50 ml 2 mólos nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, majd 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és térfogatát vákuumban az eredeti közel egynegyedére csökkentjük. A kicsapódott sárga színű csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd toluolból átkristályosítjuk. Így 1,20 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halvány citromsínű kristályok alakjában. Ezt az anyagot metanolból ismét átkristályosítjuk, amikor 207-209 °C olvadáspontú, halvány citromsínű tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{20}N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 73,94, H % = 6,90, N % = 19,16;

talált: C % = 73,91, H % = 7,09, N % = 19,31.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,53 (4H, t, J 5Hz, 2 · CH_2N), 3,10 (4H, t, J 5Hz, 2 · CH_2N), 3,68 (2H, s, indol- CH_2N), 6,75 (1H, t, J 7Hz, 4'-H), 6,89 (2H, d, J 8Hz, 2'-H, 6'-H), 7,04 (1H, dd, J 8, 4,5Hz, 5-H), 7,18 (2H, t, J 8Hz, 3'-H, 5'-H), 8,05 (1H, dd, J 8, 1,5Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,5, 1,5Hz, 6-H) és 11,45 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI^+ , NH_3) 293 ($M+1$) $^+$.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek is:

2. példa

3-(4-[4-Metoxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 213-214 °C (PhMe).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{22}N_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 70,78, H % = 6,88, N % = 17,38;

talált: C % = 70,74, H % = 6,75, N % = 17,14.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,49-2,53 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 2,98 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,66-3,67 (5H, m, CH_2 + OCH_3), 6,77-6,86 (4H,

m, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,9, 4,6Hz), 5-H), 7,37 (1H, d, J 1,6Hz, ArH), 8,04 (1H, dd, J 7,9, 1,5Hz), 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,5Hz, 6H) és 11,46 (1H, széles s, NH);

Tömegspektrum m/z (Cl⁺, NH₃) 323 (M+1)⁺.

3. példa

3-(4-Benzil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 153 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a C₁₉H₂₂N₄ képlet alapján:

számított: C % = 74,35, H % = 7,03, N % = 18,17;

talált: C % = 74,48, H % = 7,24, N % = 18,29.

NMR-spektrum δ_H (DMSO-d₆): 2,36 (8H, széles s, 4 · CH₂), 3,42 (2H, s, CH₂), 3,60 (2H, s, CH₂), 7,01 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,19-7,31 (6H, m, ArH), 8,01 (1H, dd, J 7,8, 1,5Hz, 4-H), 8,17 (1H, dd, J 4,6, 1,5Hz, 6-H) és 11,41 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl⁺, NH₃) 307 (M+1)⁺.

4. példa

3-(4-[4-Etil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 216-217 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₄N₄ képlet alapján:

számított: C % = 74,97, H % = 7,55, N % = 17,48;

talált: C % = 75,32, H % = 7,36, N % = 17,59.

NMR-spektrum δ_H (DMSO-d₆): 1,12 (3H, t, J 7,6Hz, ArCH₂CH₃), 2,50 (6H, m, ArCH₂CH₃ és 2 · piperazinil-CH₂), 3,05 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, N-CH₂Ar), 6,81 (2H, d, J 8,6Hz, ArH), 7,03 (3H, m, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl⁺, NH₃) 307 (M+1)⁺.

5. példa

3-(4-[4-Klór-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 226-227 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{19}N_4Cl$ képlet alapján:

számított: C % = 66,15, H % = 5,86, N % = 17,14;

talált: C % = 65,77, H % = 5,78, N % = 17,26.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 1,12 (3H, t, J 7,6Hz, $ArCH_2CH_3$), 2,50 (6H, m, $ArCH_2CH_3$ és 2 · piperazinil CH_2), 3,05 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,67 (2H, s, N- CH_2Ar), 6,81 (2H, d, J 8,6Hz, ArH), 7,03 (3H, m, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl^+ , NH_3) 307 (M+1) $^+$.

6. példa

3-(4-[4-Etoxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin

2,40 g (13,5 mmól) 1-(4-hidroxi-fenil)-piperazin 60 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 3,13 g (14,3 mmól) di-terc-butildikarbonátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, amikor 2,76 g (74 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk vöröses színű csapadék alakjában.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,48 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 2,99 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,58 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 5,18 (1H, széles s, ArOH), 6,77 (2H, m, ArH) és 6,85 (2H, m, ArH).

2. lépés: 1-(4-Etoxi-fenil)-piperazin

1,64 g (5,89 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin és 0,90 g (6,51 mmól) kálium-karbonát 15 ml dimetil-formamiddal készült keverékéhez hozzáadunk 0,48 ml (6,43 mmól) bróm-etánt, majd az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, ezt követően pedig további 1,63 g (11,8 mmól) kálium-karbonátot és 0,48 ml (6,43 mmól) bróm-etánt adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 150 ml vízbe

öntjük. Ezután 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Az ekkor 1,71 g mennyiségben kapott vöröses színű csapadékot feloldjuk 20 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz 10 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten nitrogéngáz-atmoszférában 30 percen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml 1 M sósavoldatban, majd a kapott oldatot 25-25 ml diklór-metánnal kétszer mossuk. A vizes fázist ezután 30 ml 4 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 1,03 g (89 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk bézs színű csapadék alakjában.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,38 (3H, t, J 7,0 Hz, $ArCH_2CH_3$), 1,84 (1H, széles s, NH), 3,04 (8H, s, 4 • piperazinil- CH_2), 3,98 (2H, q, J 7,0 Hz, $ArCH_2CH_3$) és 6,82-6,91 (4H, m, ArH).

3. lépés: 4-(4-[4-Etoxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

0,40 g (2,28 mmól), Robison, M.M. és Robison, B.L. által a J. Am. Chem. Soc., 77, 457 (1955) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel előállítható 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin és 0,495 g (2,40 mmól) 1-(4-etoxi-fenil)-piperazin 10 ml toluollal készült keverékét nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 7 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk és a kristályos terméket összegyűjtjük. Végül metanolból végzett átkristályosítás után 0,513 g (67 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 179-180 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{24}N_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 71,40, H % = 7,19, N % = 16,65;

talált: C % = 71,27, H % = 7,19, N % = 19,59.

NMR-spektrum δ_H ($DMSO-d_6$): 1,27 (3H, t, J 7,0 Hz, $ArOCH_2CH_3$), 2,52 (4H,

m, 2 · piperazinil-CH₂), 2,98 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N); 3,92 (2H, q, J 7,0Hz, ArOCH₂CH₃), 6,80 (4H, m, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,37 (1H, d, J 2,1Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,3Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,3Hz, 6-H) és 11,46 (1H, széles s, NH)

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 337 (M+1)⁺.

7. példa

3-(4-[4-Dimetil-amino-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin

1. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(dimetil-amino-fenil)-piperazin

2,96 g (14,3 mmól) 1-(4-nitro-fenil)-piperazin 100 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 3,11 g (14,2 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot, majd az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, és ezután vákuumban bepároljuk, 4,37 g mennyiségben sárga színű csapadékot kapva. Ezt azután 200 ml etanolban feloldjuk, majd az oldathoz 3,2 ml (43 mmól) mennyiségben 37 %-os vizes formaldehid-oldatot és 0,40 g mennyiségben 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Ezt követően a reakcióelegyet Parr-berendezésben maximum 50 font/négyzethüvelyk nyomáson 8 órán át hidrogénezzük. Ezután további 1,0 ml vizes formaldehidet és 0,10 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adagolunk, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át hidrogénezzük. Ezt a műveletet megismételjük a kívánt termék tökéletes képződésének biztosítása céljából. A reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk, a kapott olajat pedig szilikagélen kezeljük etil-acetátban. Végül a reakcióelegyet szűrjük, majd bepároljuk, amikor 4,25 g (98 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk szürkésfehér kristályos csapadékként.

NMR-spektrum δ_H (DMSO-d₆): 1,41 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,78 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,89 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,44 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 6,68 (2H, m, ArH), és 6,84 (2H, m, ArH).

2. lépés: 1-(4-Dimetil-amino-fenil)-piperazin

2,01 g (6,58 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(dimetil-amino-fenil)-piper-

razin 20 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 10 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, és ezután vákuumban bepároljuk. A maradékhoz óvatosan hozzáadunk 100 ml telített vizes kálium-karbonát-oldatot, majd 100-100 ml diklór-metánnal háromszor extrahálást végzünk. Az extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 1,14 g (84 %) mennyiségben krémszínű csapadékként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,77 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 2,79 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 2,86 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 6,68 (2H, m, ArH) és 6,82 (2H, m, ArH).

3. lépés: 3-(4-[4-Dimetil-amino-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin

0,4450 g (2,54 mmól) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin és 0,55 g (2,68 mmól) 1-(4-dimetil-amino-fenil)-piperazin 20 ml toluollal készült keverékét nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 7 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk és a képződött csapadékot összegyűjtjük. Metanolból végzett átkristályosítás után 0,382 g (45 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 199-201 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{25}N_5$ képlet alapján:

számított: C % = 71,61, H % = 7,51, N % = 20,88;

talált: C % = 71,32, H % = 7,37, N % = 20,71.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,52 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 2,76 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 2,95 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,67 (2H, s, CH_2N), 6,66 (2H, m, ArH), 6,80 (2H, m, ArH), 7,03 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz), 7,35 (1H, d, J 2,0Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,5Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,41 (1H, széles s, NH);

Tömegspektrum m/z (CI^+ , NH_3) 336 ($M+1$)⁺.

8. példa

3-(4-[3,4-Diklór-fenil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

O.p.: 219-220 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{18}Cl_2N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 59,84, H % = 5,02, N % = 15,51;

talált: C % = 60,05, H % = 5,18, N % = 15,32.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6):

2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,15 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N), 6,89 (1H, dd, J 2,9, 9,0Hz, 6'-H), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,09 (1H, d, J 2,9Hz, 2'-H), 7,36 (2H, m, 2-H, 5'-H), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,5Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H), 11,48 (1H, széles s, NH);

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 361 [(M+1)⁺, ³⁵Cl₂].

9. példa

3-(4-[Metoxi-fenil-piperazin-1-il)-metil-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

0 °C-on 1,06 g (3,29 mmól) 3-(4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 30 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 0,13 g (4,3 mmól) 80 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután 0,22 ml (3,53 mmól) metil-jodidot adagolunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, Ezt követően a reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük, majd a vizes elegyet 150-150 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az extraktumokat 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott sárga színű csapadékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, először 5 térfogat%, majd ezután 7,5 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Így 0,87 g (79 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Etil-acetát és 60-80 °C forráspontú petroléter elegyből végzett átkristályosítás után 92-94 °C olvadáspontú, finom tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{24}N_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 71,40, H % = 7,19, N % = 16,65;

talált: C % = 71,25, H % = 7,18, N % = 16,49.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,65 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,09 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,74 (2H, s, CH₂N), 3,75 (3H, s, ArOCH₃), 3,87 (3H, s, N-CH₃), 6,85 (4H, m, ArH), 7,05 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz), 5-H), 7,15 (1H, széles s, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,5Hz), 4-H) és 8,33 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 337 (M+1)⁺.

10. példa

3-(4-[5-Klór-2-piridil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

10,0 g (67,6 mmól) 2,5-diklór-piridin és 58,1 g (675 mmól) piperazin keverékét 165 °C-on 2 órán át keverjük, majd lehűlni hagyjuk, 200 ml diklór-metánnal feliszapoljuk és a csapadékot szűréssel elkülönítjük. A szűrletet ezután vákuumban bepároljuk, majd a műveletsort megismételjük. A szűrlet bepárlásakor kapott maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá kétszer, az eluálást 1 % ammóniát és 10 % metanolt tartalmazó diklór-metánnal végezzük. Így 12,25 g (92 %) mennyiségben 1-(5-klór-2-piridil)-piperazint kapunk cser színű csapadékként. Ebből a csapadékból 0,484 g-ot (2,45 mmól) hozzáadunk 0,392 g (2,24 mmól) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 10 ml toluollal készült oldatához, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd a kikristályosodott terméket kiszűrjük. Toluolból végzett átkristályosítás után 0,229 g (31 %) mennyiségben a 196-198 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a C₁₇H₁₈ClN₅ · 0,1 PhMe képlet alapján:

számított: C % = 63,08, H % = 5,62, N % = 20,78;

talált: C % = 63,16, H % = 5,60, N % = 21,18.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,46 (4, t, J 5,0Hz, 2 · piperazinil-CH₂), 3,45 (4H, t, J 5,0Hz, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N), 6,82 (1H, d, J 9,1Hz, 3'-H), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,37 (1H, d, J 2,1Hz, 2-H), 7,56 (1H, dd,

J 9,1, 2,7Hz, 4'-H), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,08 (1H, d, J 2,7Hz, 6'-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H) és 11,46 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 328 [(M+1)⁺, ³⁵Cl].

11. példa

3-(4-[3-Izokinolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

A cím szerinti vegyület az előző példában ismertetett módon állítható elő 3-hidroxi-izokinolinból leszármaztatható trifluor-metán-szulfonát-származékból.

Olvadáspont: 246-248 °C (bomlik) EtOH.

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₁N₅ · 0,35H₂O képlet alapján:

számított: C % = 72,12, H % = 6,25, N % = 20,02;

talált: C % = 72,15, H % = 6,11, N % = 19,92.

NMR-spektrum δ_H (DMSO-d₆): 2,55 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,51 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,70 (2H, s, CH₂N), 6,94 (1H, s, 4'-H), 7,05 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz), 5-H), 7,28 (1H, m, 6'-H vagy 7'-H), 7,39 (1H, s, 2-H), 7,52 (1H, m, 7'-H vagy 6'-H), 7,64 (1H, m, 5'-H vagy 8'-H), 7,85 (1H, m, 8'-H vagy 5'-H), 8,08 (1H, dd, J 7,8, 1,5Hz, 4H), 8,20 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,48 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 344 (M+1)⁺.

12. példa

3-(4-[5-Indolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(5-Indolil)-piperazin

2,53 g (19,1 mmól) 5-amino-indol 30 ml etanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 3,60 g (20,2 mmól) bisz(2-klór-etil)-amin-hidrokloridot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd 2,14 g (20,2 mmól) nátrium-karbonátot adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml 1 M sósavoldatban, majd 50-50 ml diklór-metánnal kétszer extrahálást végzünk. A vizes fázist ezután meglúgosítjuk 30 ml

4 M nátrium-hidroxid-oldattal, majd 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia elegyét használva. Így 0,71 g (18 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk krémszínű csapadékként.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,94 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,00 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 6,29 (H, m, 3-H), 6,84 (1H, dd, J 9,0, 2,0Hz, 6-H), 7,00 (1H; d, J 2,0Hz, 2-H), 7,24 (2H, m, 4-H, 7-H) és 10,82 (1H, széles s, NH).

2. lépés: 3-(4-[5-Indolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

0,23 g (1,33 ml) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin és 0,27 g (1,34 mmól) 1-(5-indolil)-piperazin 20 ml toluóllal készült keverékét visszafolyatós hűtő alkalmazásával nitrogéngáz-atmoszférában 16 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk és a kivált csapadékot összegyűjtjük. Ezután flash-kromatográfiás tisztítást végzünk, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 90:8:1 térfogatarányú elegyét használva. A kromatografálást még egyszer megismételjük, amikor 0,14 g (32 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk fehér csapadékként. Metanolból végzett átkristályosítás után 232,5 - 233 °C olvadáspontú tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₁N₅ képlet alapján:

számított: C % = 72,09, H % = 6,41, N % = 21,02;

talált: C % = 72,14, H % = 6,29, N % = 21,07.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,56 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,02 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,69 (1H, s, CH₂N), 6,27 (1H, m, 3'-H), 6,83 (1H, dd, J 8,8, 2,1Hz, 6'-H), 6,97 (1H, m, 2'-H), 7,05 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,22 (2H, m, 4'-H, 7'-H), 7,38 (1H, d, J 2,1Hz, 2-H), 8,06 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H), 10,77 (1H, széles s, NH) és 11,46 (1H, széles s NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 322 (M+1)⁺.

13. példa

3-(4-[4-Jód-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 223-225 °C (bomlik) (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{19}N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 51,69, H % = 4,58, N % = 13,39;

talált: C % = 51,85, H % = 4,50, N % = 13,12.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,10 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N), 6,74 (2H, d, J 9,0Hz), ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,37 (1H, d, J 2,0Hz, 2-H), 7,46 (2H, d, J 9,0Hz), ArH), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,4Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 419 (M+1)⁺.

14. példa

3-(4-[4-(Trifluor-metil)-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin

Olvadáspont: 247-250 °C (bomlik) (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{19}F_3N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 63,32, H % = 5,31, N % = 15,55;

talált: C % = 63,44, H % = 5,29, N % = 15,38.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,51 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,26 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,68 (2H, s, CH₂N), 7,04 (3H, m, 5-H + 2 · ArH), 7,38 (1H, széles s, 2-H), 7,48 (2H, d, J 8,6Hz, ArH), 8,05 (1H, széles d, J 8Hz, 4-H), 8,20 (1H, m, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 361 (M+1)⁺.

15. példa

3-(4-[2-Fenoxi-etil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 143 °C (EtOAc).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{24}N_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 71,40, H % = 7,19, N % = 16,65;

talált: C % = 71,39, H % = 7,19, N % = 16,35.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,40 (4H, széles s, 2 · CH₂), 2,47 (4H, széles s, 2 · CH₂), 2,66 (2H, t, J 5,8Hz, NCH₂CH₂O), 3,60 (2H, s, CH₂), 4,03 (2H, t, J 5,8Hz, NCH₂CH₂O), 6,89 (3H, m, ArH), 7,03 (H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,26 (2H, t, J 3,4Hz, ArH), 7,32 (1H, d, 2,1Hz, 2-H), 8,00 (H, dd, J 7,8, 1,2Hz, 4-H), 8,18 (H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,42 (H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 337 (M+1)⁺.

16. példa

3-(4-[4-Metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 220-222 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a C₁₉H₂₂N₄ képlet alapján:

számított: C % = 74,48, H % = 7,24, N % = 18,29;

talált: C % = 74,24, H % = 7,12, N % = 18,32.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,18 (3H, s, ArCH₃), 2,04-2,58 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,04 (4H, t, J 4,8Hz, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, NCHAr), 5,79 (2H, d, J 8,5Hz, ArH), 6,99 (2H, d, J 8,5Hz, ArH), 7,03 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,36 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,3Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7 1,5Hz, 6-H) és 11,45 (1H, széles s, N-H).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 307 (M+1)⁺.

17. példa

3-(4-[4-Fluor-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 214-216 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a C₁₈H₁₉N₄F képlet alapján:

számított: C % = 69,66, H % = 6,17, N % = 18,05;

talált: C % = 69,42, H % = 6,29, N % = 17,91.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,49-2,53 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,04 (4H, t, J 4,8Hz, 2 · piperazinil-CH₂), 3,68 (2H, s, NCH₂Ar), 6,88-6,93 (2H, m, ArH), 6,98-7,05 (3H, m, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,3Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,3Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl^+ , NH_3) 331 ($M+1$)⁺.

18. példa

3-(4-[1-Metil-5-indolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(1-metil-5-indolil)-piperazin

0,41 g (2,04 mmól) 1-(5-indolil)-piperazin dimetil-formamid és tetrahydrofuran 1:1 térfogatarányú elegyéből 20 ml-rel készült oldatához hozzáadunk 0,46 g (2,11 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, majd 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Az ekkor kapott maradékot 5 ml tetrahydrofuranban feloldjuk, majd az oldathoz hozzáadunk 0,068 g (2,27 mmól) 80 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 0,14 ml (2,25 mmól) metil-jodidot adunk hozzá. Az ekkor kapott reakcióelegyet 90 percen át keverjük, majd 50 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk, majd az extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, először etil-acetát és petroléter 1:3, majd ezután 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,218 g (34 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk gyantás csapadékként.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 1,49 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3,08 (4H, t, J 4,8Hz, 2 · piperazinil- CH_2), 3,62 (4H, t, J 4,8Hz, 2 · piperazinil- CH_2), 3,76 (3H, s, N- CH_3), 6,39 (1H, d, J 3,0 Hz, 3'-H), 7,00 (2H, m, 2-H, 5-H) és 7,24 (1H, d, J 9,1 Hz, 7-H).

2. lépés: 3-(4-[1-Metil-5-indolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin

0,2102 g (0,666 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(1-metil-5-indolil)-piperazin 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 5 ml trifluor-ecetsavat,

majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz 20 ml telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk. Ezután 20-20 ml diklór-metánnal kétszer extrahálást végzünk, majd az extraktumokat 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott sárga színű csapadékot 5 ml toluolban újra oldjuk, majd az oldathoz 0,1136 g (0,648 mmól) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridint adunk. Az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk és a kivált csapadékot elkülönítjük. Ezután a csapadékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 120:8:1, majd 90:8:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,1433 g (64 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk sárga színű csapadékként. Metanolból végzett átkristályosítás után 222-223 °C olvadáspontú, halványsárga színű tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{23}N_5$ képlet alapján:

számított: C % = 73,02, H % = 6,71, N % = 20,27;

talált: C % = 72,81, H % = 6,81, N % = 20,17.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,57 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,03 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,69 (2H, s, CH₂N), 3,71 (3H, s, N-CH₃), 6,25 (1H, d, J 2,9Hz, 3'-H), 6,89 (1H, dd, J 8,9, 2,1Hz, 6'-H), 6,98 (1H, d, J 2,0Hz, 2-H vagy 4'-H), 7,05 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,18 (1H, d, J 2,9Hz, 2'-H), 7,26 (1H, d, J 8,9Hz, 7'-H), 7,38 (1H, d, J 2,1Hz, 4'-H vagy 2-H), 8,07 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H) és 11,46 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 346 (M+1)⁺.

19. példa

3-(4-[5-Indazolil]-piperazin-1-il)-metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

A cím szerinti vegyület a 12. példa szerinti 3-(4-[5-indolil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridinnel analóg módon állítható elő.

Olvadáspont: 238-239.5 °C. (bomlik) (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{20}N_6$ képlet alapján:

számított: C % = 68,65, H % = 6,06, N % = 25,28;

talált: C % = 68,39, H % = 6,07, N % = 25,34.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,57 (4 H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,06 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,70 (2H, s, CH₂N), 7,05 (2H, m, 5-H, 4'-H), 7,15 (1H, dd, J 9,1, 2,1Hz, 6'-H), 7,38 (2H, m, 2-H, 7'-H), 7,87 (1H, s, 3'-H), 8,06 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H), 11,48 (1H, széles s, NH) és 12,77 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 333 (M+1)⁺.

20. példa

3-(4-[4-Etoxi-karbonil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 196-197 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{24}N_4O_2$ képlet alapján:

számított: C % = 69,21, H % = 6,64, N % = 15,37;

talált: C % = 69,04, H % = 6,57, N % = 15,20.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 1,28 (3H, t, J 7,1Hz, OCH₂CH₃), 2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,30 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,69 (2H, s, CH₂N); 4,23 (2H, q, J 7,1Hz, OCH₂CH₃), 6,94 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,38 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 7,76 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 365 (M+1)⁺.

21. példa

3-(4-[4-Karboxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

0,6594 g (1,81 mmól) 3-(4-[4-etoxi-karbonil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 50 ml etanollal készül, 10,5 ml (10,8 mmól) 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó szuszpenzióját szobahőmérsékleten 8 napon

át keverjük, mely idő alatt a csapadék lassan feloldódik. A keverés befejezése után a reakcióelegyet kis térfogatra betöményítjük, vízzel hígítjuk, majd ecetsavval semlegesítjük 6-7 pH-értékig. Az ekkor képződött gyanta állás közben megszilárdul. Az így kapott szilárd anyagot elkülönítjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Végül dimetil-formamid és víz elegyéből végzett átkristályosítással 0,4069 g (67 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 250 °C-nál nagyobb olvadáspontú (bomlik), fehér színű csapadékként.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{20}N_4O_{2.0,25}H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 66,94, H % = 6,06, N % = 16,44;

talált: C % = 66,96, H % = 5,88, N % = 16,30.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,51 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,27 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,68 (2H, s, CH₂N), 6,93 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,38 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 7,57 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 8,06 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,7, 1,4Hz, 6-H) és 11,48 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 337 (M+1)⁺.

22. példa

3-(4-[3-Metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 156-158 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{22}N_4O_{2.0,2}H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 73,61, H % = 7,28, N % = 18,07;

talált: C % = 73,73, H % = 7,12, N % = 17,99.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,22 (3H, s, ArCH₃), 2,51 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,09 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N), 6,57 (1H, m, ArH), 6,70 (2H, m, ArH), 7,05 (2H, m, 5-H, ArH), 7,38 (1H, d, J 2,3Hz, 2-H), 8,05 (1H, m, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,5Hz, 6-H) és 11,48 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 307 (M+1)⁺.

23. példa

3-(4-[2-Metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 174-175 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{22}N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 74,29, H % = 7,18, N % = 18,11;

talált: C % = 74,48, H % = 7,24, N % = 18,29.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,21 (3H, s, ArCHs), 2,55 (4H, széles s, 2 · piperazinil-CH₂), 2,81 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,70 (2H, s, CH₂N), 6,92 (1H, m, ArH), 6,99 (1H, m, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,09 (2H, m, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 8,06 (1H, dd, J 7,8, 1,3Hz, 4-H), 8,20 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,46 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 307 (M+1)⁺.

24. példa

3-(4-[3,4-Metilén-dioxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 196-197 °C (PhMe).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{20}N_4O_2$ képlet alapján:

számított: C % = 73,94, H % = 6,90, N % = 19,16;

talált: C % = 73,91, H % = 7,09, N % = 19,31.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 2,98 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, CH₂N), 5,89 (2H, s, OCH₂O), 6,30 (1H, dd, J 8,5, 2,3Hz, 6'-H), 6,62 (1H, d, J 2,3Hz, 2'-H), 6,73 (1H, d, J 8,5Hz, 5'-H), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,36 (1H, széles s, 2-H), 8,04 (1H, m, 4-H), 8,19 (1H, m, 6-H) és 11,43 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 337 (M+1)⁺.

25. példa

3-(4-[4-Bróm-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 234-238 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{19}BrN_4$ képlet alapján:

számított: C % = 58,23, H % = 5,16, N % = 15,09;

talált: C % = 57,89, H % = 5,10, N % = 14,86.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,10 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (3H, s, CH₂N), 6,85 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,31 (2H, d, J 9,0Hz, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,3Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,4Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,45 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 373/371 (M+1)⁺.

26. példa

3-(4-[4-Metoxi-karbonil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 205-207 °C (bomlik) (PhMe).

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₂N₄O₂ · 0,15H₂O képlet alapján:

számított: C % = 68,03, H % = 6,37, N % = 15,87;

talált: C % = 68,03, H % = 6,27, N % = 15,70.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,50 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,29 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,68 (2H, s, CH₂N), 3,76 (3H, s, CO₂CH₃), 6,94 (2H, d, J 9,1Hz, ArH), 7,05 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,38 (1H, d, J 2,1Hz, 2-H), 7,76 (2H, d, J 9,1Hz, ArH), 8,06 (1H, széles d, J 7,8Hz, 4-H), 8,22 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,48 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 351 (M+1)⁺.

27. példa

3-(4-[4-Hidroxi-metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1,64 g (4,68 mmól) 3-(4-[4-metoxi-karbonil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 9,4 ml (14,1 mmól), toluollal készült 1,5 M diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. Ezután 3,3 ml metanolt, majd 2,0 ml vizet és 2,0 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-

oldatot adagolunk. Az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a kapott szilárd maradékot metanolból átkristályosítjuk, amikor 1,12 g (74 %) mennyiségben a 207-209 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{22}N_4O \cdot 0,3 \text{ MeOH}$ képlet alapján:

számított: C % = 69,82, H % = 7,04, N % = 16,87;

talált: C % = 69,48, H % = 7,00, N % = 16,61.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,52 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,08 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,68 (2H, CH_2N), 4,36 (2H, d, J 5,6Hz, CH_2OH), 4,92 (1H, t, J 5,6Hz, CH_2OH), 6,85 (2H, d, J 8,7Hz, ArH), 7,05 (1H, dd, J 7,9 4,7Hz, 5-H), 7,13 (2H, d, J 8,7Hz, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H), 8,05 (1H, széles d, J 7,9Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl^+ , NH_3) 323 ($M+1$)⁺.

28. példa

3-(4-[5-Metil-2-piridil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

-10 °C-on intenzív keverés közben 20,0 g (0,19 mól) 2-amino-5-pikolin 300 ml 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldattal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 74 g (24 ml, 0,46 mól) elemi brómot, majd ezt követően a kapott narancssárga színű szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadjuk 32 g (0,46 mól) nátrium-nitrit 80 ml vízzel készült oldatát, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5 °C alatt tartva. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 0 °C-ra visszahűtjük és cseppenként hozzáadjuk 188 g (4,7 mól) nátrium-hidroxid 160 ml vízzel készült oldatát. Az így kapott fekete színű szuszpenziót 500-500 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, 24 g (75 %) mennyiségben 2-bróm-5-pikolint kapva cser színű csapadékként.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 2,30 (3H, s, CH_3), 7,38 (2H, s, 3-H, 4-H), 8,21 (1H, s, 6-H).

Ezt követően az így kapott 2-bróm-5-pikolint a 10. példában ismertetett

módszerrel két lépésben a 204-205 °C olvadáspontú (etil-acetátból végzett átkristályosítás után) cím szerinti vegyületté alakítjuk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{21}N_5$ képlet alapján:

számított: C % = 70,83, H % = 6,89, N % = 22,78;

talált: C % = 70,53, H % = 6,86, N % = 22,85.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,12 (3H, s, ArCH₃), 2,47 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,39 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,66 (2H, s, CH₂N), 6,70 (1H, d, J 8,6Hz, 3'-H), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,34 (1H, dd, J 8,6, 2,3Hz, 4'-H), 7,36 (1H, d, J 2,3Hz, 2-H), 7,92 (1H, d, J 2,3Hz, 6'-H), 8,05 (1H, dd, J 7,8, 1,2Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,5Hz, 6-H) és 11,45 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 308 (M+1)⁺.

29. példa

3-(4-[4-Hidroxi-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Olvadáspont: 197-200 °C (EtOAc).

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{20}N_4O \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 68,12, H % = 6,67, N % = 17,65;

talált: C % = 68,16, H % = 6,46, N % = 17,34.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,93 (4H, t, J 4,3Hz, 2 · piperazinil-CH₂), 3,30-3,32 (4H, m, 2 · piperazinil-CH₂), 3,67 (2H, s, ArCH₂N), 6,61-6,63 (2H, m, 2',6'-H), 6,73-6,76 (2H, m, 3',5'-H), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,7Hz, 5-H), 7,37 (1H, s, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,2Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,7, 1,2Hz, 6-H), 8,76 (1H, széles s, OH) és 11,45 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 309 (M+1)⁺.

30. példa

3-(4-(Benzotiofén-2-il)-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés : 1-Benzil-4-(benzotiofén-2-il)-piperazin

Nitrogéngáz-atmoszférában 1,8 g (10,8 mmól) 2-merkaptobenzotiofén toluollal készült oldatához hozzáadunk 1,88 ml (10,8 mmól) N-benzil-piperazint,

majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával másfél órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott terméket dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 1,55 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 160-161 °C.

2. lépés 1-(Benzotiofén-2-il)-piperazin-hidroklorid

0 °C-on nitrogéngáz-atmoszférában 1,5 g (4,9 mmól) 1-benzil-4-(benzotiofén-2-il)-piperazin 20 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,68 ml (6,37 mmól) 1-klór-etil klór-formiátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, ezen a hőmérsékleten egy órán át keverjük, s végül vákuumban bepároljuk. A kapott nyers maradékot 10 ml metanolban feloldjuk, majd az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, lehűlni hagyjuk és a lépés címadó vegyületét szűréssel elkülönítjük, 0,6 g mennyiségben 240 °C olvadáspontú (bomlik) terméket kapva.

3. példa: 3-(4-(Benzotiofén-2-il)-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin

A lépés és egyben a példa címadó vegyületét a 6. példa 3. lépésében ismertetett módszerrel analóg módon állítjuk elő, kiindulási anyagként 180 mg (0,83 mmól) 1-(benzotiofén-2-il)-piperazint és 145 mg (0,83 mmól) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridint használva. Végül etil-acetát és hexán elegyéből végzett átkristályosítás után 155 mg (54 %) mennyiségben kapjuk a lépés és egyben a példa címadó vegyületét, amelynek olvadáspontja 269 °C (bomlik).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{20}N_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 69,10, H % = 5,85, N % = 16,08;

talált: C % = 68,94, H % = 5,79, N % = 16,08.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,55 (4H, t, J 5Hz, 2 · piperazinil- CH_2), 3,18 (4H, t, J 5Hz, 2 · piperazinil- CH_2), 3,70 (2H, s, indol- CH_2N), 6,26 (1H, s, 3-H-benzotiofén), 7,04 (2H, m, 2 · ArH), 7,19 (1H, m, ArH), 7,05 (2H, m, 2 · ArH), 7,63 (1H, d, 8Hz, ArH), 8,06 (1H, d, 8Hz, ArH), 8,20 (1H, d, 3Hz, ArH) és 11,46

(1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl⁺, NH₃) 349 (M+1)⁺.

31. példa

3-(4-(Benzotiofén-3-il)-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(Benzotiofén-3-il)-piperazin

6,5 g (30,4 mmól), Beck, J.R. által a J. Org. Chem. 37, 3224 (1972) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállított 3-amino-2-(metoxi-karbonil)-benzotiofén 30 ml N-metil-pirrolidinonnal készült oldatához 1-metil-piperazint adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 178 °C-on 4 órán át melegítjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet 100-100 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk, majd az extraktumokat egyszer 100 ml vízzel, majd egyszer 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Ekkor 5,9 g mennyiségben 3-amino-benzotiofén-t kapunk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk. 5 g (32 mmól) 3-amino-benzotiofén 50 ml N-metil-pirrolidinonnal készült oldatához hozzáadunk 8,7 g (102 mmól) piperazint, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatós hűtő alkalmazásával 14 órán át forraljuk. Lehűtése után a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd 100 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk. Az extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az extraktumok bepárlásakor az oldatból fehér színű csapadék válik ki, amelyet szűréssel elkülönítünk. Így 0,78 g mennyiségben kapjuk a lépés címadó vegyületét (további termékmennyiség oldatban marad).

NMR-spektrum δ_H (DMSO-d₆ + TFA): 3,3 (8H, m, 4 · piperazinil-CH₂), 7,08 (1H, s, 3-H), 7,39 (2H, m, 2 · ArH), 7,83 (1H, m, ArH), 7,95 (1H, m, ArH) és 9,30 (1H, széles s, NH).

2. lépés: 3-(4-(Benzotiofén-3-il)-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin

A cím szerinti vegyület a 6. példa 3. lépésében ismertetett módszerrel ana-

lóg módon állítható elő, kiindulási anyagként 0,5 g (2,3 mmól) 1-(benzotiofén-3-il)-piperazint és 0,40 g (2,3 mmól) 3-(dimetil-amino-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridint használva. Etil-acetát és hexán elegyéből végzett átkristályosítás után 0,18 g (23 %) mennyiségben kapjuk a lépés és egyben a példa címadó vegyületét, amelynek olvadáspontja 172-173 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{20}N_4S \cdot 0,1H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 68,58, H % = 5,81, N % = 16,0;

talált: C % = 68,37, H % = 5,57, N % = 15,90.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,63 (4H, széles s, 2 · piperazinil-CH₂), 3,05 (4H, széles s, 2 · piperazinil-CH₂), 3,74 (2H, s, indol-CH₂-N), 6,88 (1H, s, 2-benzotiofén-H), 7,06 (1H, dd, J 8, 2Hz, ArH), 7,39 (3H, m, 3 · ArH), 7,70 (1H, m, ArH), 7,88 (1H, m, ArH), 8,07 (1H, d, J 8Hz, ArH), 8,20 (1H, m, ArH) és 11,48 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI⁺, NH₃) 349 (M+1)⁺.

32. példa

(±)-3-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin

Az 1. példában ismertetett módon eljárva, de 1-fenil-piperazin helyett Rao, V. A. és munkatársai által az Indian J. Chem. 7, 833 (1969) és J. Med. Chem. 13, 516 (1970) szakirodalmi helyeken ismertetett módon előállítható 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolint használva a cím szerinti vegyület állítható elő 181-183 °C olvadáspontú (metanolból való átkristályosítás után), szintelen csapadékként.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{22}N_4$ képlet alapján:

számított: C % = 75,44, H % = 6,96, N % = 17,60;

talált: C % = 75,27, H % = 6,89, N % = 17,50.

NMR-spektrum δ_H (CDCl₃): 1,65-1,9 (2H, m, CH₂CH₂Ar), 1,9-2,05 és 2,2-2,35 (2H, 2m, CH₂CH₂Ar), 2,6-3,1 (6H, m, 3 · CH₂N), 3,65-3,8 (3H, m, indol-CH₂N és CH), 6,75 (1H, t, J 8Hz, 9'-H), 6,8 (1H, d, J 8Hz, 10'-H), 7,0 (1H, d, 8 Hz, 7'-

H), 7,05-7,15 (2H, m, 8'-H és 5-H), 7,13 (1H, széles s, 2-H), 8,13 (1H, dd, J 8, 1,5 Hz, 4-H), 8,32 (1H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, 6-H) és 9,95 (1H, széles s, NH).

33. példa

(±)-8-Klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin

1. lépés: (±)-6-Klór-2-((1,1-dimetil-etoxi-karbonil-amino)-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin

3,4 g (0,018 mól) 6-klór-kinolin-2-karbonitril 50 ml metanollal készült oldatát 0,1 g platina-dioxid jelenlétében Parr-hidrogénezőben 55 font/négyzethüvelyk nyomású hidrogéngáz jelenlétében 18 órán át rázatjuk, majd a katalizátort kiszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot feloldjuk 100 ml diklór-metánban, majd a kapott oldatot -5 °C alá lehűtjük és 4,5 g (0,02 mól) di-terc-butil-dikarbonátot adunk hozzá. Kettő óra elteltével az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot hexánnal eldörzsöljük, amikor 4,3 g (80 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk szintelen porként.

NMR-spektrum δ_H (CDCl₃): 1,45 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,6-1,75 és 1,85-1,95 (2H, 2m, CH₂CH₂Ar), 2,7-2,85 (2H, m, CH₂CH₂Ar, 3,15-3,25, 3,25-3,35, 3,35-3,45 (3H, 3m, BOCNHCH₂CH₂CHN), 4,88 (1H, széles s, NH), 6,48 (1H, d, J 8 Hz, 8-H), 6,91-6,94 (2H, m, 5-H és 7-H).

2. lépés: (±)-8-Klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin-2-on

4,3 g (0,0145 mól) (±)-6-klór-2-((1,1-dimetil-etoxi-karbonil-amino)-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin 90 ml diklór-metánnal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 3,2 g (0,016 mól) bróm-acetil-bromid 10 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd ezt követően 0,72 g (0,018 mól) nátrium-hidroxidból és 10 ml vízből készült vizes nátrium-hidroxid-oldatban 5 °C alatt hőmérsékleten keverést végzünk. Egy óra elteltével a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, nyers bróm-acetamidot kapva 6 g mennyiségben szintelen csapadékként, melyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

A bróm-acetamidot feloldjuk 100 ml diklór-metánban, majd a kapott oldat-

hoz 15 ml trifluor-ecetsavat adunk, és az így kapott homogén oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az ezután elvégzett vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat (szilikagél; futtatószer: diklór-metán, metanol és ammónia 90:10:1 térfogatarányú elegye) azt mutatja, hogy nincs visszamaradt kiindulási anyag, míg a termék R_f -értéke 0,1. Az oldószert és a fölös reagenst vákuumban eltávolítjuk, majd a kapott nyers amint 100 ml dimetil-formamidban feloldjuk, a kapott oldat-hoz porított kálium-karbonátot adunk és az így kapott szuszpenziót 80 °C-on nitrogéngáz-atmoszférában 24 órán át keverjük. Az ezután elvégzett vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat (szilikagél; futtatószer: diklór-metán, metanol és ammónia 90:10:1 térfogatarányú elegye) azt mutatja, hogy a kapott termék R_f -értéke 0,5, ugyanakkor kiindulási anyag nem maradt vissza. Az oldhatatlan részt ezután kiszűrjük, majd az anyalúgokat vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, először diklór-metánnal, majd diklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva. Így 1,7 g (46 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk vöröses színű csapadékként.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,7-2,1 (2H, m, 1,7-2,1 (2H, m, CH_2CH_2Ar), 2,8-3,05 (2H, m, CH_2CH_2Ar), 3,4-3,8 (5H, m, NCH_2CO és NCH_2CHN), 7,12 (1H, s, 7-H), 7,15 (1H, d, J 8H, 9-H) és 7,95 (1H, d, J 8Hz, H-10).

3. lépés: (±)-8-Klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin

Nitrogéngáz-atmoszférában szobahőmérsékleten keverés közben 0,5 g (0,002 mól) (±)-8-klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin-2-on 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 6 ml 1 M bórá-tetrahidrofurán-komplexet, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, jéggel lehűtjük és cseppenként hozzáadunk 20 ml 1N sósavoldatot. Az ekkor kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot megosztjuk diklór-metán és metanol 1:1 térfogatarányú elegye (3 · 20 ml) és 20 ml ammónia-oldat között. A szerves fázis bepárlásakor kapott nyers amint végül

oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként diklórmetán és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a lépés címadó vegyületét kapjuk 0,34 g (71 %) mennyiségben szintelen olajként.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,65-1,9 (2H, m, CH_2CH_2Ar), 2,6-3,2 (8H, m), 3,73-3,8 (1H, m), 6,5 (1H, d, J 8 Hz, 10-H), 6,94 (1H, d, J 8 Hz, 9-H) és 6,97 (1H, s, H-7).

4. lépés: ($\pm$)-8-Klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin

A 6. példa 3. lépésében ismertetett módon eljárva, de 1-(4-etoxi-fenil)-piperazin helyett 8-klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolint használva a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 24 %-os hozammal szürkésfehér csapadékként, amelynek olvadáspontja metanol és etanol elegyéből végzett átkristályosítás után 203-205 °C.

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{21}ClN_4$ képlet alapján:

számított: C % = 68,07, H % = 6,00, N % = 15,88;

talált: C % = 68,29, H % = 5,98, N % = 15,79.

NMR-spektrum δ_H ($DMSO-d_6$): 1,5-1,65, 1,9-2,05 és 2,08-2,15 (4H, 3m, CH_2CH_2Ar), 2,55-3,0 (6H, m, 3 · CH_2N), 3,65-3,8 (3H, m, indol- CH_2N és CH), 6,77 (1H, d, J 8 Hz, 9'-H), 6,9-7,1 (3H, m, 10'-H, 7'-H és 5-H), 7,36 (1H, széles s, 2-H), 8,03 (1H, dd, J 8,1,5 Hz, 4-H), 8,2 (1H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, 6-H) és 11,5 (1H, széles s, NH).

34. példa

8-Klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin - A enantiomer

A 33. példában ismertetett módon előállított ($\pm$)-8-klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin enantiomerjeinek nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás rezolválását végezzük Chiralcel OJ márkanevű oszlopon (250 · 4,6 mm, 10 μ), 10 térfogat% izopropanolt és 0,5 térfogat% dietil-amint tartalmazó hexánnal, 1 ml/perc átfo-

lyási sebesség mellett. Először az A enantiomer eluálódik 15,1 perces retenció idővel. A fenti rendszerben végzett preparatív nagyfelbontóképességű folyadékkromatografálás lehetővé teszi a cím szerinti vegyület izolálását mg nagyságrendben.

35. példa

8-Klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin - B enantiomer

A 33. példában ismertetett módon előállított (±)-8-klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[1,2-a]kinolin enantiomerjeinek nagy felbontóképességű folyadékkromatográfiás rezolválását végezzük Chiralcel OJ márkanevű oszlopon (250 · 4,6 mm, 10 μ), 10 térfogat% izopropanolt és 0,5 térfogat% dietil-amint tartalmazó hexánnal, 1 ml/perc átfolyási sebesség mellett. Másodszor a B enantiomer eluálódik 21,6 perces retenció idővel. A fenti rendszerben végzett preparatív nagyfelbontóképességű folyadékkromatografálás lehetővé teszi a cím szerinti vegyület izolálását mg nagyságrendben.

36. példa

(±)-8-Klór-3-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[2,1-c]benzoxazin

1. lépés: (±)-8-Klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[2,1-c]benzoxazin

Gupta és munkatársai által az Indial J. Chem. 13, 462-467 (1975) szakirodalmi helyen ismertetett módon eljárva, de 2-nitro-fenol helyett 5-klór-2-nitro-fenolt használva a lépés címadó vegyületét kapjuk szintelen olajként.

NMR-spektrum δ_H (CDCl₃): 2,45 (1H, dd, J 12, 12Hz, CH), 2,6 (1H, ddd, J, 12, 12, 3Hz, CH), 2,8-3,15 (4H, m, 4 · CH), 3,5 (1H, dd, J 12, 2Hz, CH), 3,9 (1H, dd, J 9,9Hz, CH), 4,08 (1H, dd, J 12, 2Hz, CH), 6,6 (1H, d, J 8Hz, 10'-H), 6,7 (1H, d, J 2Hz, 7'-H) és 6,72 (1H, dd, J 8, 2Hz, 9'-H).

2. lépés: (±)-8-Klór-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[2,1-c]benzoxazin

A 6. példa 3. lépésében ismertetett módon eljárva, de 1-(4-etoxi-fenil)-piperazin helyett (+)-8-klór-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-pirazino[2,1-c]benzoxazint használva a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 200 °C-nál nagyobb olvadáspontú szintelen csapadék formájában metanolból végzett átkristályosítás után.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{19}ClN_4O$ képlet alapján:

számított: C % = 64,31, H % = 5,39, N % = 15,79;

talált: C % = 63,98, H % = 5,37, N % = 15,49.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,73 (1H, dd, J 11, 2Hz, CH), 2,14 (1H, dd, J 11, 1,5 Hz, CH), 2,55 (1H, dd, J 11, 2Hz, CH), 2,75-3,0 (3H, m, 3 · CH), 3,6-3,7 (3H, m, 3 · CH), 3,86 (1H, t, J 9Hz, CH), 4,21 (1H, dd, J 10, 3Hz, CH), 6,72 (1H, s, 7'-H), 6,75-6,85 (2H, m, 10'-H és 9'-H), 7,04 (1H, dd, J 8, 4,5Hz, 5-H), 7,38 (1H, széles s, 2-H), 8,03 (1H, dd, J 8, 2Hz, 4-H), 8,2 (1H, dd, J 4,5, 2Hz, 6-H) és 11,5 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl^+ , NH_3) 355, 357 ($M+1$)⁺.

37. példa

3-(4-[4-Metoxi-metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(4-trifluor-metán-szulfonil-oxi-fenil)-piperazin

1,39 g (4,99 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin diklór-metánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,77 ml (5,52 mmól) trietil-amint, majd az így kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután beadagolunk 0,92 ml (5,47 mmól) trifluor-metán-szulfonsavanhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában 0 °C-on egy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a kapott sötétbarna színű olajat 50 ml diklór-metánban feloldjuk. Az oldatot 50 ml 1 M sósavoldattal, 50 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Ekkor 1,93 g (94 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk halvány borostyánkő színű olaj

formájában, mely olaj állás közben kristályosodik.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,48 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3,16 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,59 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 6,91 (2H, m, ArH) és 7,16 (2H, m, ArH).

2 lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-piperazin

1,92 g (4,68 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-trifluor-metán-szulfonil-oxi-fenil)-piperazin, 52,5 mg (0,23 mmól) palládium(II)-acetát, 325,0 mg (0,59 mmól) bisz(difenil-foszfino)-ferrocén, 1,3 ml (9,33 mmól) trietil-amin, 8 ml metanol és 20 ml dimetil-formamid keverékén 15 percen át szén-monoxidot bocsátunk át, majd szén-monoxid alatt lezárjuk a keveréket és 18 órán át 60 °C-on keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd vákuumban kis térfogatra betöményítjük és a koncentrátumot etil-acetáttal eldörzsöljük. A kivált csapadékot kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk és szárítjuk. Így 0,659 g (44 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk halvány krémszínű csapadékként. Az etil-acetátos anyalúgok bepárlása, majd a maradék flash-kromatográfiás tisztítása (az eluálást 5 és 10 térfogat% közötti mennyiségű etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal végezve) további 0,492 g (33 %) célvegyületet ad.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,49 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3,31 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,60 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,87 (3H, s, CO_2CH_3), 6,89 (2H, m, ArH) és 7,94 (2H, m, ArH).

3. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(4-hidroxi-metil-fenil)-piperazin

0 °C-on 2,90 g (9,05 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-piperazin 116 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 15 ml (22,5 mmól), toluollal készült 1,5 M diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on 2 órán át keverjük és ezután szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk. A kapott oldatot -4 °C-ra visszahűtjük, majd 6 ml metanol, 3 ml víz és végül 3 ml 2 M nátrium-hidroxid-oldat adagolása útján kvencselést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd a kicsapódott alumíniumsókat vákuumszivattyú se-

gítségével kiszűrjük, és diklór-metánnal mosást végzünk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és etil-acetát elegyét használva. Így 2,36 g (74 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,48 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1,60 (1H, v széles, CH_2OH), 3,13 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,68 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 4,61 (2H, s, CH_2OH), 6,92 (2H, m, ArH) és 7,29 (2H, m, ArH).

4. lépés: 1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-metil-fenil)-piperazin

0 °C-on 0,80 g (2,74 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-hidroxi-metil-fenil)-piperazin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 0,10 g (3,3 mmól) 80 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót, majd a reakcióelegyet 0 °C-on 90 percen át keverjük, ezután szobahőmérsékleten melegedni hagyjuk és ezen a hőmérsékleten további 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-ra visszahűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 0,20 ml (3,2 mmól) metil-jodidot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az ekkor elvégzett vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint a kiindulási anyag nem maradt reagálatlanul. További 0,04 g (1,3 mmól) nátrium-hidridet adagolunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezt követően 0,17 ml (2,73 mmól) metil-jodidot adagolunk, majd egy éjszakán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, majd 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és 60-80 °C forráspontú petroléter elegyét használva. Így 0,62 g (74 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 1,42 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3,08 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,22 (3H, s, CH_2OCH_3), 3,45 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 4,28 (2H, s, $ArCH_2OCH_3$), 6,92 (2H, m, ArH) és 7,17 (2H, m, ArH).

5. lépés: 1-(4-Metoxi-metil-fenil)-piperazin

0,62 g (2,02 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-metoxi-metil-fenil)-piperazin 10 ml etil-acetáttal készült oldatához hozzáadunk 10 ml dietil-éteres sósav-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 200 ml telített vizes kálium-karbonát-oldatba öntjük, majd 100-100 ml diklór-metánnal kétszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 90:8:1, majd 60:8:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,26 g (62 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk halványbarna olajként.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 3,03 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,14 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,34 (3H, s, CH_2OCH_3), 4,37 (2H, s, $ArCH_2OCH_3$) 6,90 (2H, m, ArH) és 7,23 (2H, m, ArH).

6. lépés: 3-(4-[4-Metoxi-metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin

A 6. példa 3. lépésében ismertetett módon 1-(4-metoxi-metil-fenil)-piperazint a cím szerinti vegyületté alakítunk.

Olvadáspont: 161,5-163 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{24}N_4O \cdot 0,06 C_7H_8$ képlet alapján:

számított: C % = 71,72, H % = 7,22, N % = 16,38;

talált: C % = 71,46, H % = 7,07, N % = 16,09.

NMR-spektrum δ_H ($DMSO-d_6$): 2,52 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,10 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,21 (3H, s, CH_2OCH_3), 3,68 (2H, s, CH_2N), 4,26 (2H, s, $ArCH_2OCH_3$), 6,87 (2H, d, J 8,6Hz, ArH), 7,04 (1H, dd, J 7,8, 4,6Hz, 5-H), 7,13 (2H, d, J 8,6Hz, ArH), 7,37 (1H, széles s, 2-H), 8,05 (1H, széles d, J 7,8Hz, 4-H), 8,19 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI^+ , NH_3) 337 ($M+1$)⁺.

38. példa

3-(4-[4-Dimetil-amino-metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin

1. lépés: 1-(4-Dimetil-karboxamido-fenil)-piperazin

7,4 g (18 mmól) 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-trifluor-metán-szulfonil-oxi-fenil)-piperazin, 198 mg (0,88 mmól) palládium(II)-acetát, 1,28 g (2,25 mmól) 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén, 17,6 ml (126 mmól) trietil-amin, 7,3 g (90 mmól) dimetil-amin-hidroklorid és 75 ml dimetil-formamid keverékét 15 percen át szén-monoxiddal öblítjük át, majd szén-monoxid alatt lezárjuk, és 20 órán át 60 °C-on keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd vákuumban kis térfogatra bepároljuk. A koncentrátumhoz 50 ml vizes és 50 ml etil-acetátot adunk, majd a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml vízzel, majd 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott bíborszínű maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 2 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. Az amin védőcsoportjának lehasítását úgy végezzük, hogy a vegyületet etil-acetátban feloldjuk, majd dietil-éteres sósavoldattal kezelést végzünk. A kapott gyantát megosztjuk 0,5 M sósavoldat és dietil-éter között, a fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist pedig ismételtén dietil-éterrel mossuk. Ezután a vizes fázist 10 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd 50-50 ml n-butanollal négyszer extrahálást végzünk. Az extraktumokat nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Így 0,8 g (19 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk barna színű gyantaként.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 2,98-3,14 (8H, m, $N(CH_3)_2$ és piperazinil- CH_2), 3,18-3,30 (4H, m, 2 · piperazinil CH_2), 3,56-3,65 (2H, m, piperazinil- CH_2), 6,89 (2H, d, J 12,5 Hz, ArH) és 7,40 (2H, d, J 12,5 Hz, ArH).

2. lépés: 3-(4-[4-Dimetil-karboxamido-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

A 6. példa 3. lépésében ismertetett módon 1-(4-dimetil-karboxamido-fenil)-

-piperazint a lépés címadó vegyületévé alakítunk, az utóbbi olvadáspontja 217-219 °C metanolból végzett kristályosítás után.

3. lépés: 3-(4-[4-Dimetil-amino-metil-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

Nitrogéngáz-atmoszférában 650 mg (1,59 mmól) 3-(4-[4-dimetil-karbox-amido-fenil]-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin 30 ml tetrahidrofuránal készült szuszpenziójához óvatosan hozzáadunk 2,7 ml (2,7 mmól), tetrahidrofuránal készült 1 M lítium-alumium-hidrid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 0,5 ml vizet, 0,1 ml 4 N nátrium-hidroxid-oldatot és 0,3 vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután Celite márkanevű szűrési segédanyag segítségével szűrjük, majd a szűrőlepenyt tetrahidrofuránnak mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. Etil-acetátból végzett átkristályosítás után végül a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 228 mg (36 %) mennyiségben 163-165 °C olvadáspontú, szürkésfehér csapadék alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{27}N_5 \cdot 0,2 (H_2O)$ képlet alapján:

számított: C % = 71,80, H % = 7,81, N % = 19,93;

talált: C % = 71,72, H % = 7,90, N % = 20,02.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 2,08 (6H, s, $N(CH_3)_2$), 2,49-2,53 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,07 (4H, m, 2 · piperazinil- CH_2), 3,24 (2H, s, $ArCHN_2N(CH_3)_2$), 3,67 (2H, s, $ArCH_2N$), 6,84 (2H, d, J 8,6Hz, 2 · ArH), 7,02-7,09 (3H, m, ArH), 7,37 (1H, d, J 2,1Hz, 2-H), 8,04 (1H, dd, J 7,8, 1,2Hz, 4-H), 8,18 (1H, dd, J 4,6, 1,5Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (CI^+ , NH_3) 350 ($M+1$)⁺.

39. példa

3-(1,2,3,4,10,10a-Hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-il-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

1. lépés: 1,2,3,4,10,10a-Hexahidro-pirazino[1,2-a]indol

4,2 g (140 mmól), a 3 317 527 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon előállítható 2-benzil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol 200 ml metanollal készült oldatához óvatosan hozzáadunk 660 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, majd a reakcióelegyet 45 font/négyzethüvelyk nyomáson hidrogénezzük 50 °C-on 3,5 órán át. Ezt követően a hidrogéngáz felvétele alábbhagy. A katalizátort ezután kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban közel 50 ml térfogatra bepároljuk. A koncentratumhoz 100 ml vízmentes dietil-étert adunk, majd a kivált rózsaszínű csapadékot kiszűrjük és vákuumban szárítjuk. Ezt a hidrokloridsót megosztjuk 100 ml 2 N nátrium-hidroxid-oldat és 100 ml etil-acetát között, majd a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 100 ml, majd 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott vörös színű olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 10 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt használva. Így 1,48 g (61 %) mennyiségben 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indolt és 280 mg (11%) mennyiségben 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indolt kapunk.

NMR-spektrum δ_H ($CDCl_3$): 2,53-2,60 (1H, m, alifás CH), 2,78-3,17 (6H, m, 3 · alifás CH_2), 3,47-3,71 (2H, m, alifás CH_2), 6,45 (1H, t, J 7,7Hz, ArH), 6,64-6,68 (1H, m, ArH) és 7,05-7,09 (2H, m, ArH).

2. lépés: 3-(1,2,3,4,10,10a-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-2-il-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin

A 6. példa 3. lépésében ismertetett módon eljárva, de 1-(4-etoxi-fenil)-piperazin helyett 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indolt használva a cím szerinti vegyület állítható elő, amelynek olvadáspontja etil-acetátból végzett kristályosítás után 197-198 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{20}N_4 \cdot 0,05 (CH_3CO_2C_2H_5)$ képlet alapján:

számított: C % = 74,68, H % = 6,66, N % = 18,14;

talált: C % = 74,53, H % = 6,77, N % = 17,86.

NMR-spektrum δ_H (DMSO- d_6): 1,91-1,98 (1H, m, 1 · alifás H), 2,05 (1H, dt, J 3,0, 11,3Hz, 1 · alifás H), 2,43 (1H, m, 1 · alifás H), 2,76-2,90 (4H, m, 4 · alifás H), 3,42-3,69 (4H, m, 4 · alifás H), 6,43-6,53 (2H, m, ArH), 6,92-7,05 (3H, m, ArH), 7,34 (1H, d, J 2,2Hz, 2-H)s, 8,03 (1H, dd, J 7,8, 1,3Hz, 4-H), 8,18 (1H, dd, J 4,6, 1,4Hz, 6-H) és 11,47 (1H, széles s, NH).

Tömegspektrum m/z (Cl^+ , NH_3) 305 ($M+1$)⁺.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy prodrug-ja alkalmazása pszichotikus rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállításánál - az (I) általános képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil-, aril-(2-6 szénatomos)alkinil-, (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- vagy heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoport; vagy R¹ jelentése olyan, 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilénlánc, amely adott esetben oxigénatomot foglal magába, amely piperazinrészt köt össze az R² szubsztituenshez;

R² jelentése adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil-, aril-(2-6 szénatomos)alkinil-, (3-7 szénatomos)heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- vagy heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoport;

R³, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy szénhidrogén-, heterociklusos, ciano-, trifluor-metil-, nitro-, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -COR^a, -CO₂R^a vagy -CONR^aR^b képletű csoportot jelentenek; és

R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy szénhidrogén- vagy heterociklusos csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, aril-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-oxi-(1-6 szénatomos)alkil-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, aril-(2-6 szénatomos)alkenil-, aril-(2-6 szénatomos)alkinil-, (3-7 szénatomos)-heterocikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-, heteroaril-(1-6 szénatomos)alkil-, heteroaril-(2-6 szénatomos)alkenil- vagy heteroaril-(2-6 szénatomos)alkinilcsoport; továbbá R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Egy (IIA) általános képletű vegyület vagy gyógyszerileg elfogadható sója vagy prodrug-ja 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazása - a (IIA) képletben n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^{13} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-, nitro-, trifluor-metil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi- vagy (2-6 szénatomos)alkil-karbonilcsoport; és

R^{17} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, hidroxi-(1-6 szénatomos)alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril-(1-6 szénatomos)alkoxi-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(1-6 szénatomos)-alkil-, karboxil-, (2-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, (2-6 szénatomos)alkil-karbonil-, ciano-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos)alkil-amino-, amino-(1-6 szénatomos)alkil-, (1-6 szénatomos)-alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkil- vagy di(1-6 szénatomos)alkil-amino-(1-6 szénatomos)alkilcsoport.

4. (IIB) általános képletű vegyületek, sóik és prodrug-jaik - a képletben m értéke 1, 2 vagy 3; továbbá

R^{10} , R^{13} és R^{17} jelentése a 3. igénypontban megadott.

5. (IIC) általános képletű vegyületek, sóik és prodrug-jaik - a képletben n , R^{10} és R^{13} jelentése a 3. igénypontban megadott; és

W jelentése (i), (ii), (iii) vagy (iv) általános képletű csoport, és az utóbbi négy képletben

V jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

R¹⁷ jelentése a 3. igénypontban megadott;

R¹⁸ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

R²⁷ jelentése halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino- vagy di(1-6 szénatomos)alkil-aminocsoport.

6. (IID) általános képletű vegyületek, sóik és prodrug-jaik - a képletben

X jelentése -CH₂- vagy -CH₂CH₂- képletű csoport,

Y jelentése kémiai kötés vagy oxigénatom; továbbá

R¹⁰, R¹³ és R¹⁷ jelentése a 3. igénypontban megadott.

7. (IIE) általános képletű vegyületek, sóik és prodrug-jaik - a képletben

R¹³ jelentése a 3. igénypontban megadott, míg

R³⁷ jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy trifluor-metilcsoport.

8. 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-(4-benzil-piperazin-1-il)-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-etil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin; és

3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin; valamint sóik és prodrug-jaik.

9. 3-[4-(4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-dimetil-amino-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(5-klór-pirid-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(3-izokinolil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(5-indolil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-jód-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;

3-[4-(4-trifluor-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(2-fenoxi-etil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin; és
 3-[4-(4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin; valamint sóik
 és prodrug-jaik.

10. 3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(1-metil-indol-5-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(indazol-5-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-etoxi-karbonil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-karboxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-bróm-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-metoxi-karbonil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-hidroxi-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(5-metil-pirid-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(benzotiofén-2-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(benzotiofén-3-il)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[1,2-a]kinolin;
 8-klór-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[1,2-a]kinolin;
 8-klór-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-metil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1(H)-
 -pirazino[2,1-c]-1,4-benzoxazin;
 3-[4-(4-metoxi-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 3-[4-(4-dimetil-amino-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin;
 és
 3-(1,2,3,4,10,10a-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-

piridin; valamint sóik és prodrug-jaik.

12. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként a 4 - 11. igénypontok szerinti vegyületek bármelyikét tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

13. A 4 - 11. igénypontok szerinti vegyületek bármelyike gyógyászati alkalmazásra.

14. A 4 - 11. igénypontok szerinti vegyületek bármelyikének alkalmazása pszichotikus rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál.

15. Eljárás az (IA) általános képletű vegyületek - a képletben R, R³, R⁴ és R⁵ jelentése az 1. igénypontban megadott, és Q jelentése (VI) általános képletű csoport, az utóbbi pedig a (Qa), (Qb), (Qc) és (Qd) általános képletű csoportok közül van megválasztva, ezekben a képletekben n értéke és R¹⁷ jelentése a 3. igénypontban megadott, m értéke a 4. igénypontban megadott, W jelentése az 5. igénypontban megadott, X és Y jelentése a 6. igénypontban megadott és R³⁷ jelentése a 7. igénypontban megadott -

előállítására, azzal jellemezve, hogy

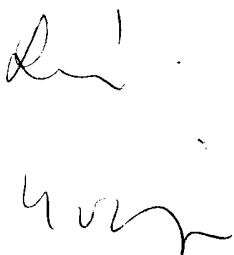
(a) valamely (III) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel - a képletekben R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a tárgyi körben megadott, míg RP jelentése R tárgyi körben megadott jelentésével azonos vagy egy alkalmas védőcsoportot jelent - reagáltatunk lényegében ekvimoláris mennyiségű formaldehid jelenlétében, majd szükséges esetben az RP védőcsoportot eltávolítjuk, és ezután kívánt esetben szokásos módon N-alkilezést hajtunk végre az R szubsztituens bevitele céljából, vagy

(b) valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel - az utóbbiban R³, R⁴, R⁵ és RP jelentése a korábban megadott, míg L jelentése alkalmas kilépőcsoport - reagáltatunk, majd szükséges esetben a RP védőcsoportot eltávolítjuk és ezután kívánt esetben szokásos módon végzett

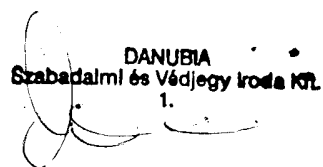
N-alkilezéssel az R helyettesítőt bevezetjük;

és kívánt esetben egy így kapott (IA) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon egy másik (IA) általános képletű vegyületté alakítunk.

16. A 15, igénypont szerinti (b) eljárás, azzal jellemezve, hogy L jelentése halogénatom vagy dialkil-aminocsoport.

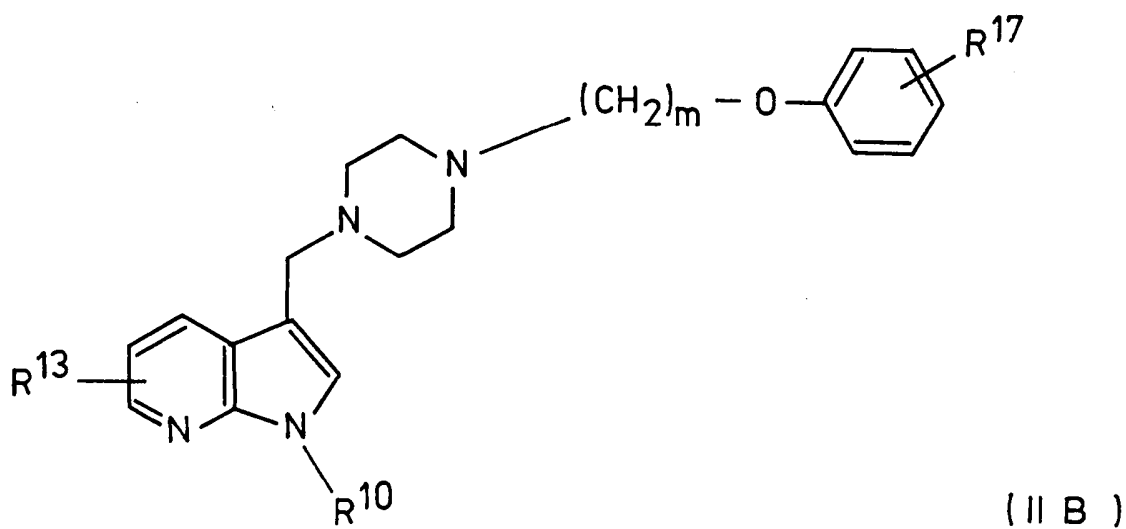
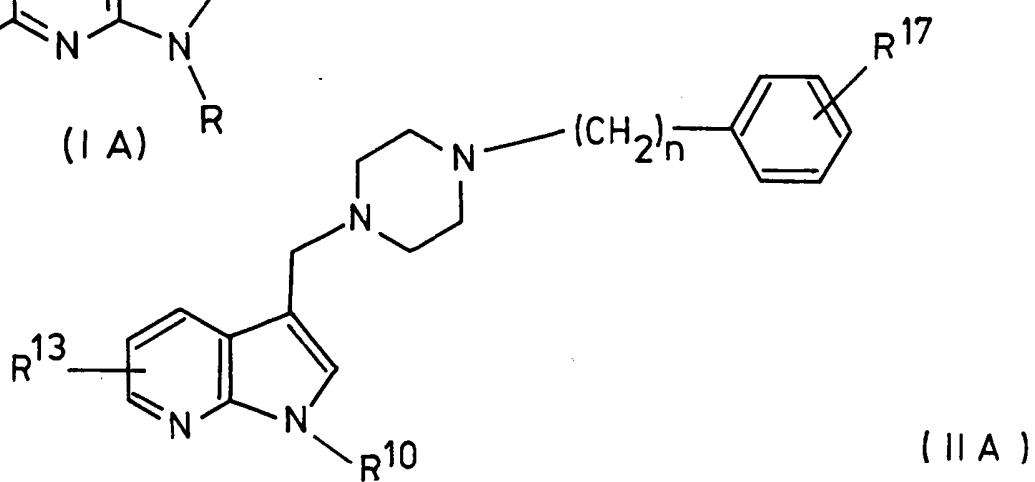
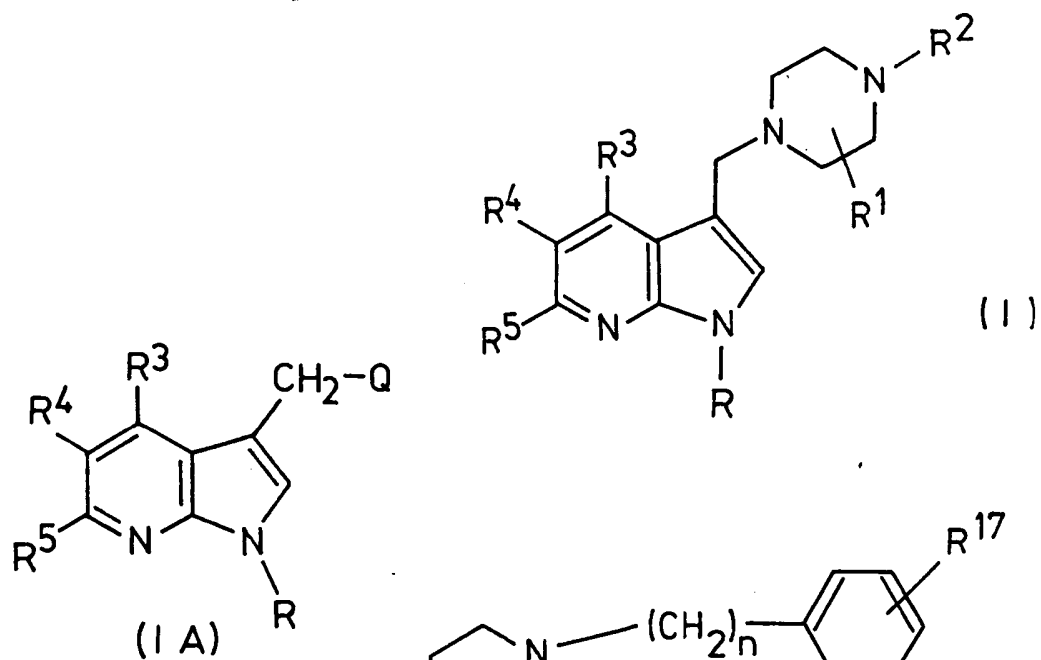


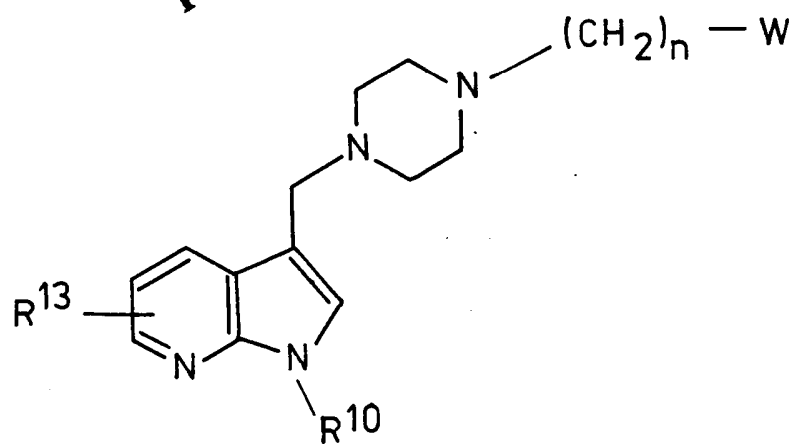
A bejelentő helyett a
meghatalmazott:



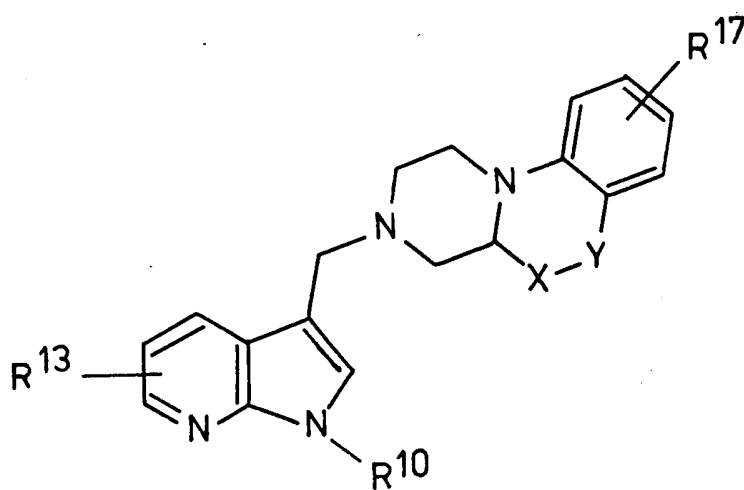
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1.

Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

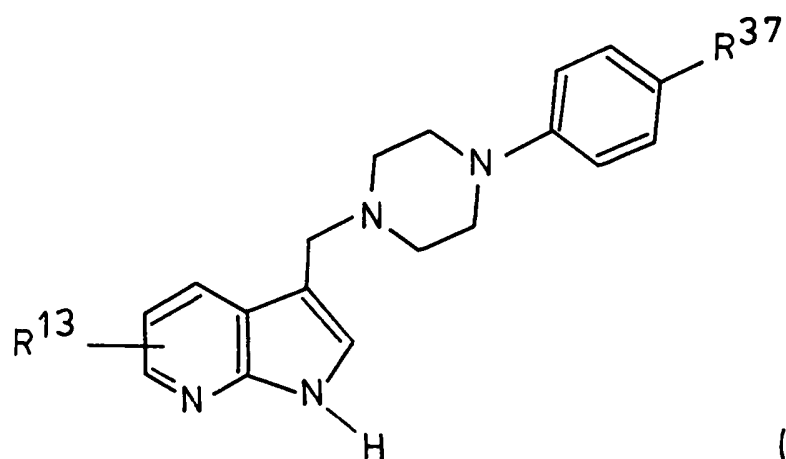




(II C)

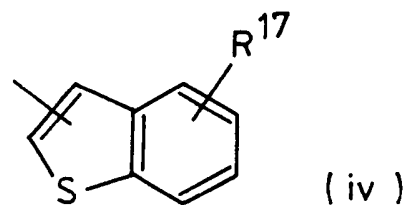
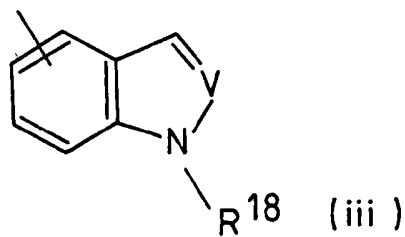
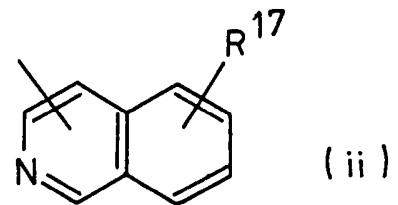
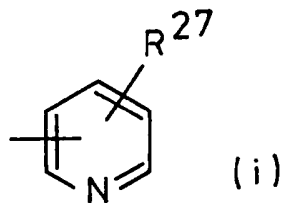
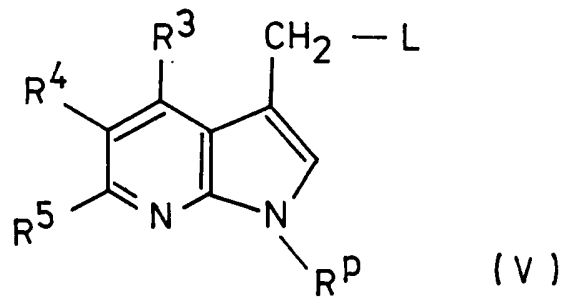
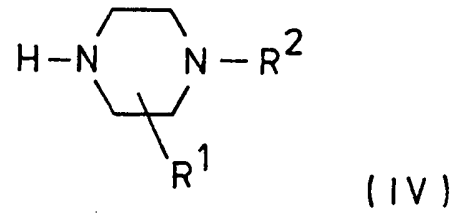
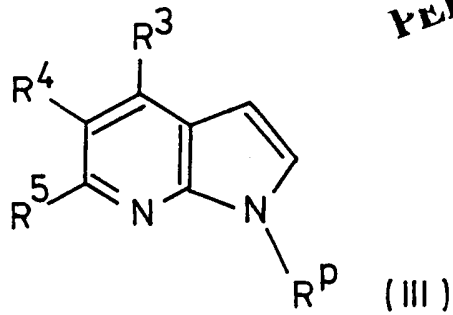


(II D)

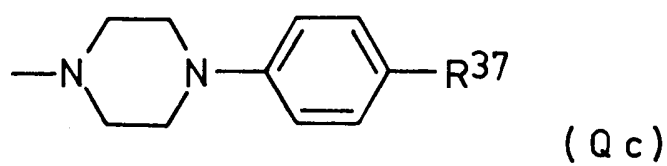
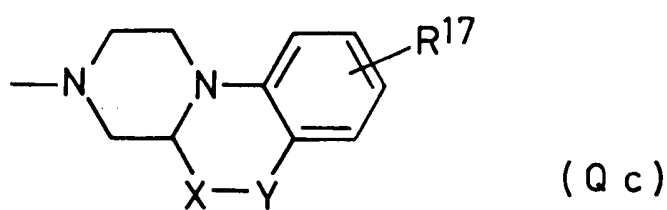
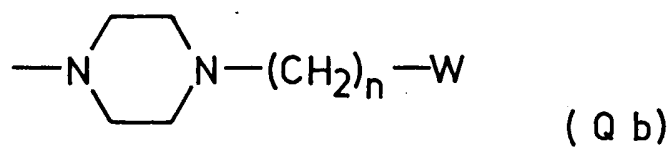
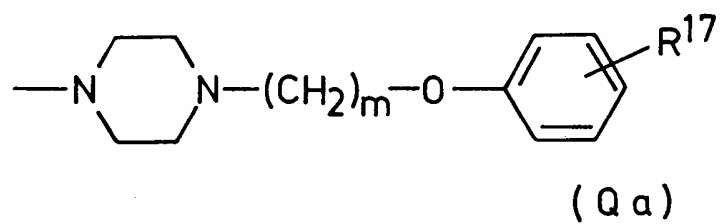


(II E)

**FÖZTÉRTÉLI
FELDANI**



Handwritten signature and text at the bottom right of the page.



Dr. habil. habil.
Viktor Nam