

**SZULFONAMID-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÁSUK ÉS GYÓGYSZERKÉNT
VALÓ ALKALMAZÁSUK**

K i v o n a t

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

A találmány az (I) általános képletű szulfonamid-származékokra és gyógyászatilag elfogadható sóikra - a képletben

A jelentése a következőkben felsorolt szubsztituensek közül van megválasztva:

- 1 vagy 2 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva;
- 1 vagy 3 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van;
- (4), (5), (6), (7) vagy (8) általános képletű csoport;

R₁ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy benzilcsoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R₂ jelentése -NR₄R₅ vagy (8), (9), (10), (11) vagy (12) általános képletű csoport vagy (13), (14), (15), (16), (17) vagy (18) képletű csoport, mimellett a (9), (10), (12) és (18) képletű csoportokban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R₃, R₄ és R₅ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

X, Y és Z egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy alkil-,

alkoxi-, alkiltio-, trifluormetil-, ciano- vagy nitrocsoportot vagy -NR₄R₅ általános képletű csoportot jelent;

W jelentése két gyűrű közötti kötés vagy oxigén- vagy kénatom vagy metilénecsoprt vagy -NR₄ általános képletű csoport;

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor A jelentése szubsztituált fenilcsoport –

vonatkozik. A találmány továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint e vegyületek emlősöknél, beleértve az embert, szorongás, depresszió, kognitív memóriazavarok és időskori elmebaj vagy más típusú elmebaj - amelyeknél predomináns felismerési hiány van -, pszichózis, csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, figyelemhiányos/hiperaktívitasos rendellenesség) és más, a szerotonin 5-HT₆ receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.



P 0 4 0 2 3 1 7

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

eljárás előállításukra, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
SZULFONAMID-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS GYÓGYSZERKÉNT
ÉS VALÓALKALMAZÁSUK

10

A találmány új szulfonamid-származékokra, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sóira, mindezen vegyületek előállítására, mindezen vegyületeknek a humán- és/vagy állatgyógyászatban gyógyszerhatóanyagként való hasznosítására és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány szerinti új szulfonamid-származékok

15 felhasználhatók mint közti-termékek gyógyhatású vegyületek előállítására is.

A szerotonin receptorok (5-HT) teljes családjába 7 csoport (5-HT₁ - 5-HT₇) és ezen belül 14 humán alcsoport tartozik [Hoyer, D. és munkatársai: Neuropharmacology, 36, 419 (1997)]. Az 5-HT₆ receptor a szerotonin receptorok közül a legutoljára hasznosított, és pedig mind patkányoknál [Monsma, F. J. és munkatársai: Mol. Pharmacol., 43, 320 (1993); Ruat, M. és munkatársai: Biochem. Biophys. Res. Commun., 193, 268 (1993)], mind embereknél [Kohen, R. és munkatársai: J. Neurochem., 66, 47 (1996)] molekuláris klónozás útján. 5-HT₆ receptor antagonistá hatású vegyületek felhasználhatók a központi idegrendszer és a gasztrointesztinális, azaz gyomor-bélrendszeri traktus különböző rendellenességei, így például az irritábilis bélszindróma kezelésére. 5-HT₆ receptor antagonistá hatású vegyületek felhasználhatók szorongás, depresszió és kognitív memóriazavarok kezelésére [Yoshioka, M. és munkatársai: Ann. NY Acad. Sci., 867, 244 (1998); Bourson, A. és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 725, 1562 (1998); Rogers, D. C. és munkatársai: Br. J. Pharmacol, Suppl., 727, 22P (1999); Bourson, A. és munkatársai: J. Pharmacol. Exp. Ther., 274, 173 (1995); Sleight, A. J. és munkatársai: Behav. Brain Res., 73, 245 (1996); Branchek, T. A. és munkatársai: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 40, 319 (2000); Routledge, C. és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 130, 1606 (2000)]. Az is ismertté vált, hogy a skizofrénia kezelésére alkalmas tipikus és atipikus antipszichotikus hatóanyagoknak nagy az affinitása 5-HT₆ receptorokhoz [Roth, B. L. és munkatársai: J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, 1403 (1994); Glatt, C. E. és munkatársai: Mol. Med., 1, 398 (1995); Mosma, F. J. és munkatársai: Mol. Pharmacol., 43, 320 (1993); Shinkai,

25

30

T. és munkatársai: Am. J. Med. Genet., 88, 120 (1999)]. 5-HT₆ receptor antagonista hatású vegyületek felhasználhatók csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, azaz figyelemhiányos/hiperaktivitások rendellenesség) kezelésére [Hirst, W. D. és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 730, 1597 (2000); Gerard, C. és munkatársai: Brain Research, 746, 207 (1997); Pranzatelli, M. R.: Drugs of Today, 33, 379 (1997)]. A WO 01/32646 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan, 6-6-tagú, aromás vagy heteroaromás biciklusokból leszármaztatható szulfonamid-származékokat ismertetnek, amelyeknek 5-HT₆ receptor antagonista hatásuk van. A 0733628 A1 számú európai közrebocsátási iratból olyan, indolból leszármaztatható szulfonamid-származékokat ismertetnek, amelyek 5-HT_{1F} receptor antagonista hatásukra tekintettel migrének kezelésére hasznosíthatók. Általánosságban a tudományos irodalom és a szabadalmak tanulmányozása azt mutatja, hogy kis mértékű szerkezeti változások a szerotonin különböző receptorai vonatkozásában agonista vagy antagonista vegyületeket eredményeznek, amelyek ezután hasznosíthatók különböző megbetegedések kezelésére, attól a receptortól függően, amelyek vonatkozásában affinitást mutatnak.

15 Hosszas laboratóriumi kutatómunkánk eredményeképpen sikerült előállítanunk a következőkben ismertetésre kerülő új (I) általános képletű vegyületeket, amelyek értékes biológiai tulajdonságokkal bírnak, így különösen eredményesen hasznosíthatók a humán- és/vagy állatgyógyászatban.

20 A találmány szerinti új (I) általános képletű vegyületek szerotonin 5-HT₆ receptor antagonista hatásúak, így felhasználhatók a központi idegrendszer különböző rendellenességei megelőzésére vagy kezelésére hasznosítható gyógyászati készítmények hatóanyagaiként. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók elsősorban szorongás, depresszió, kognitív memóriazavarok és időskori elmebaj vagy más típusú elmebaj - amelyeknél predomináns felismerési hiány van -, pszichózis, csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, figyelemhiányos/hiperaktivitások rendellenesség) és más, a szerotonin 5-HT₆ receptor által közvetített rendellenességek kezelésére emlősöknél, beleértve az embert.

A fentiek alapján a találmány az (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászati lag elfogadható sóira vonatkozik. Az (I) általános képletben

A jelentése a következőkben felsorolt szubsztituensek közül van megválasztva:

30 – 1 vagy 2 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal vagy 1 vagy 2 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoporttal;

- 1-3 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal;
 - (4), (5), (6), (7) vagy (8) általános képletű csoport;
- 5 R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- R_2 jelentése $-NR_4R_5$ vagy (8), (9), (10), (11) vagy (12) általános képletű csoport vagy (13), (14), (15), (16), (17) vagy (18) képletű csoport, mimellett a (9), (10), (12) és (18) képletű csoportokban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
- 10 R_3 , R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;
- X , Y és Z egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, trifluormetil-, ciano- vagy nitrocsoporthoz vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoportot jelent;
- 15 W jelentése két gyűrű közötti kötés vagy oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport vagy $-NR_4$ általános képletű csoport;
- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor A jelentése szubsztituált fenilcsoport.
- Az „1-4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, összesen
- 20 1-4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokat értünk, például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butilcsoportot.
- Az (I) általános képletű vegyületek közül példaképpen a következőkben felsorolt vegyületeket említhetjük:
- [1] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 25 [2] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [3] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid-hidroklorid,
- [4] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3,5-diklórbenzolszulfonamid,
- [5] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [6] N -[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórtiofén-2-szulfonamid,
- 30 [7] N -[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [8] N -[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [9] N -[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-klórimidazo[2,1-b]tiazol-5-szulfonamid,
- [10] N -[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,

- [11] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid-hidroklorid,
- [12] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [13] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid-hidroklorid,
- 5 [14] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klórtiofén-2-szulfonamid,
- [15] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [16] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]kinolin-8-szulfonamid,
- [17] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [18] N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- 10 [19] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [20] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-(2-piridil)tiofén-2-szulfonamid,
- [21] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-2,1,3-benzotiadiazol-4-szulfonamid,
- [22] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]kinolin-8-szulfonamid,
- 15 [23] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-2-szulfonamid,
- [24] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenoxibenzolszulfonamid,
- [25] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [26] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-etilnaftalin-2-szulfonamid,
- [27] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 20 [28] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-1-szulfonamid,
- [29] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [30] N-[3-dimetilaminometil-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [31] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [32] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 25 [33] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [34] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [35] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid,
- [36] N-[3-(2-dietilaminetil)-1H-indol-5-il]-transz-p-sztirolszulfonamid,
- [37] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-transz-p-sztirolszulfonamid,
- 30 [38] N-[3-(oktahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [39] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-klórimidazo[2,1-b]tiazol-5-szulfonamid,
- [40] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-2-szulfonamid,
- [41] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]- α -toluolszulfonamid,

- [42] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
 [43] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
 [44] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
 5 [45] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-1-szulfonamid,
 [46] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-2-szulfonamid,
 [47] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
 [48] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid,
 [49] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
 10 [50] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}kinolin-8-szulfonamid,
 [51] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-4-fenilbenzolszulfonamid,
 [52] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
 [53] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid.

Miként említettük, a találmány továbbá az (1) általános képletű vegyületek gyógyászati-
 15 tilag elfogadható sóira, közelebbről ásványi savakkal, így például sósavval, hidrogénbromid-
 dal, foszforsavval, kénsavval, salétromsavval alkotott addíciós sókra, továbbá szerves savak-
 kal, így például citromsavval, maleinsavval, fumársavval vagy borkősavval vagy ezek szár-
 mazékaival, illetve p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval vagy kámforszulfonsavval al-
 kotott sókra vonatkozik.

20 A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n és
 A jelentése a korábban megadott - a következőkben ismertetésre kerülő módszerekkel állítha-
 tók elő.

A. eljárás

Valamely (II) általános képletű vegyületet vagy ennek egy alkalmasan védett szárma-
 25 zékát - a képletben A jelentése az (I) általános képletnél korábban megadott és X jelentése
 alkalmazható kilépő csoport, például halogénatom, közelebbről klóratom - valamely (III) álta-
 lános képletű 5-aminoindol-származékkal vagy ennek egy alkalmasan védett származékával -
 a képletben n , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél korábban megadott - reagálta-
 tunk, amikor egy megfelelő szulfonamid-származékot kapunk, ebből adott esetben a védőcso-
 30 portokat eltávolítjuk és/vagy gyógyászatiilag elfogadható só képzünk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatását egy szerves oldószer, például
 alkiléterek, közelebbről dietiléter, vagy cikloalkiléterek, közelebbről tetrahidrofurán vagy
 dioxán, vagy halogénezett szerves szénhidrogének, közelebbről metilénklorid vagy kloro-
 form, vagy alkoholok, közelebbről metanol vagy etanol, vagy aprotikus dipoláros oldószerek,

közelebbről acetonitril, piridin vagy dimetilformamid vagy bármely más alkalmas oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

A reagáltatást előnyösen egy alkalmas szerves bázis, így például alkálifémek hidroxidja vagy karbonátja, vagy egy szerves bázis, közelebbről trietilamin vagy piridin jelenlétében hajtjuk végre.

A leginkább célszerű reakcióhőmérsékletek 0 °C és szobahőmérséklet közötti értékek, a reakcióidő 5 perc és 24 óra közötti.

Egy így kapott szulfonamid-származékot úgy különítünk el, hogy az oldószert elpárologtatjuk, a maradékhoz vizet adunk és adott esetben a pH-értéket beállítjuk úgy, hogy egy szilárd anyagot kapjunk, amelyet azután szűréssel elkülönítünk. Alternatív módon úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet egy, vízzel nem elegyedő oldószerezrel, például kloroformmal extraháljuk, majd ezután kromatográfiás tisztítást vagy egy alkalmas oldószerből átkristályosítást végzünk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy előállíthatók a szakirodalomból jól ismert módszerekkel, illetve ezekkel analóg módszerekkel [lásd például Gilbert, E.E.: *Synthesis*, 1, 3 (1969)]. A (III) általános képletű vegyületek szokásos módszerekkel vagy ezekkel analóg, a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő [lásd például Macor, J. E., Post, R. és Ryan, K.: *Synth Comm.*, 23(1), 65-72 (1993); Guillaume, J., Dumont, C., Laurent, J. és Nedelec, N.: *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 33-43 (1987); Saccarello, M. L., Stradi, R.: *Synthesis*, 727 (1979)].

B. eljárás

Az R_3 helyén 1-4 szénatomos alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_2 , R_4 , n és A jelentése a korábban megadott - előállíthatók egy megfelelő, R^3 helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyület - a képletben R_1 , R_2 , R_4 , n és A jelentése a korábban megadott - egy alkilhalogeniddel vagy egy dialkilszulfáttal végzett alkilezése útján.

A reagáltatást előnyösen egy alkalmas bázis, például alkálifémek hidroxidjai és karbonátjai, fémhidridek, alkoholátok (így például nátriummetilát vagy kálium-terc-butilát), vagy fémorganikus vegyületek (így például butillítium vagy terc-butillítium) jelenlétében egy szerves oldószerben, például egy alkiléterben, különösen dietiléterben, vagy cikloalkiléterben, különösen tetrahidrofuránban vagy dioxánban, vagy egy szénhidrogénben, közelebbről toluolban, vagy egy alkoholban, közelebbről metanolban vagy etanolban, vagy egy aprotikus dipoláros oldószerben, közelebbről acetonitrilben, piridinben vagy dimetilformamidban, vagy

bármely más alkalmas oldószerben hajtjuk végre. A leginkább célszerű reakcióhőmérséklet a 0 °C és alkalmazott oldószer forráspontja közötti, a reakcióidő 1 óra és 24 óra között változik.

Egy így kapott szulfonamid-származékot úgy különítünk el, hogy a szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a maradékhoz vizet adunk és adott esetben a pH-értéket beállítjuk úgy, hogy egy szilárd anyagot kapjuk, amelyet azután szűrővel elkülönítünk. Alternatív módon úgy járunk el, hogy a szűrletet egy, vízzel nem elegyedő oldószerrel, például kloroformmal extraháljuk, majd ezután kromatográfiás tisztítást vagy egy alkalmas oldószerből átkristályosítást végzünk.

C. eljárás

10 Az R_2 helyén egy alkalmasan szubsztituált 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-csoportot hordozó, $n=0$ értékű (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_3 és A jelentése a korábban megadott - előállíthatók úgy, hogy valamely, R_2 helyén hidrogénatomot hordozó, $n=0$ értékű (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_3 és A jelentése a korábban megadott - egy alkalmasan szubsztituált 4-piperidon-származékkal kondenzálunk.

15 A reagáltatást végrehajthatjuk mind savas, mind bázikus közegben egy alkalmas oldószerben, 25 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten.

A célszerű savas körülmények biztosításához hasznosíthatunk szerves bázisokat, például nátrium- vagy káliumhidroxidot, vagy szerves bázisokat, például pirrolidint vagy trietilamint oldószerekben, például metanolban vagy etanolban. Előnyösen nátriummetilát metanollal alkotott oldatait használjuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával végzett forralás közben. A reakcióidő 1 óra és 48 óra között változhat.

Célszerűen savas körülményeket biztosíthatunk sósavval etanolban vagy trifluoecetsavval ecetsavban 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, 1 óra és 48 óra között változó reakcióidőkkel.

25 Egy így kapott szulfonamid-származékot úgy különítünk el, hogy reakcióelegyet vízzel hígítjuk, adott esetben a pH-értéket beállítjuk úgy, hogy egy szilárd anyagot kapjunk, amelyet azután szűrővel elkülönítünk. Alternatív módon úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet egy, vízzel nem elegyedő oldószerrel, például kloroformmal extraháljuk, majd ezután kromatográfiás tisztítást vagy egy alkalmas oldószerből átkristályosítást végzünk.

30 Az ennél az eljárásnál kiindulási anyagként használt, R_2 helyén hidrogénatomot hordozó $n=0$ értékű (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_3 és A jelentése a korábban megadott - előállíthatók az A. módszer szerint egy megfelelő 5-aminoindolból.

D. eljárás

Az R_2 helyén egy megfelelően szubsztituált 4-piperidinilcsoportot hordozó, $n=0$ értékű (I) általános képletű vegyületek - a képletben R_1 , R_3 és A jelentése a korábban megadott - előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő, a C. eljárással előállított, R_2 helyén egy megfelelően szubsztituált 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-csoportot hordozó, $n=0$ értékű (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_3 és A jelentése a korábban megadott - redukálunk.

A redukálást végrehajthatjuk hidrogénezéssel egy fémkatalizátor, így például palládium, platina vagy ródium jelenlétében, mimellett ez a fémkatalizátor egy hordozóanyagra, például szénre, alumíniumoxidra vagy bárium-szulfátra lehet felvive. Előnyös szénhordozós palládiumkatalizátor használata. Célszerűen a kiindulási hidrogéngáz-nyomás 1 atmoszféra és 10 atmoszféra, előnyösen 2 atmoszféra és 5 atmoszféra közötti. A hidrogénezést egy oldószerben, például metanolban vagy etanolban hajtjuk végre. A reakcióidő 1 óra és 3 nap között változhat.

Az így képződött szulfonamidot elkülöníthetjük a katalizátor kiszűrése, majd a szűrlet csökkentett nyomáson végzett bepárlása útján. Az elkülönített terméket önmagában felhasználhatjuk vagy tovább tisztíthatjuk kromatografálással vagy egy alkalmas oldószerből végzett átkristályosítással.

E. eljárás

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói hagyományos módon állíthatók elő egy ásványi savval, például sósavval, hidrogénbromiddal, foszforsavval, kénsavval vagy salétromsavval, illetve egy szerves savval, például citromsavval, maleinsavval, fumársavval, borkósavval vagy ennek származékaival, illetve p-toluolszulfonsavval, vagy metánszulfonsavval egy alkalmas oldószerben, például metanolban, etanolban, dietiléterben, etilacetátban, acetonitrilben vagy acetonban végzett reagáltatás, majd a képződött megfelelő só alkalmas módszerekkel történő kicsapatása vagy kristályosítása útján.

A fentiekben ismertetett szintetikus módszerek bármelyikének végrehajtása során vagy az alkalmazott szintonok előállítása során szükséges lehet és/vagy kívánatos érzékeny vagy reakcióképes csoportok megvédése egyes alkalmazott molekulákban. Ez végrehajtható szokásosan alkalmazott védőcsoportokkal, például a szakirodalomból [„Protective Groups in Organic Chemistry”, a könyv megjelent McOmie, J. F. W. szerkesztésében a Plenum Press kiadó gondozásában 1973-ban; vagy „Protective Groups in Organic Chemistry”, a könyv megjelent Greene, P. W. és Wuts, P. G. M. szerkesztésében 1991-ben a John Wiley & Sons, Inc. kiadó gondozásában] ismertetett módszerekkel. A védőcsoportok eltávolíthatók egy későbbi lépésben jól ismert módszerekkel.

Miként említettük, a találmány olyan gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt. A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és
 5 gyógyászatilag elfogadható sóik olyan gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek szerotonin 5-HT₆ receptor antagonistá hatásúak, így felhasználhatók a központi idegrendszer különböző rendellenességei, közelebbről szorongás, depresszió, kognitív memóriazavarok, időskori elmebaj és más, kognitív hiányossággal elsősorban jellemezhető elmebajok, pszichózis, csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, figyelemhiányos
 10 deficités/hiperaktív rendellenesség) és más, a szerotonin 5-HT₆ receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére emlősnél, beleértve az embert.

A következő példákban a találmány szerinti új vegyületek előállítását mutatjuk be. Ismertetjük továbbá a találmány szerinti vegyületek szerotonin 5-HT₆ receptorok vonatkozásában mutatott affinitását, valamint olyan galenikus készítményeket is leírunk, amelyek találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák. Az alábbiakban ismertetésre kerülő példák kizárólag
 15 illusztratív jellegűek, így semmiképpen sem korlátozzák találmányunk oltalmi körét.

A. eljárás

7. példa

N-[3-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid előállítása

3,05 g (15 mmol) 5-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol 100 ml piridinnel készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 4,21 g (15 mmol) 5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonilklorid 20 ml piridinnel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk,
 25 majd a maradékot enyhén meglúgosítjuk híg vizes ammóniumhidroxid-oldat adagolása útján, ezt követően pedig etilacetátban feloldjuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, elválasztjuk és vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk. Ezután a szerves oldatot szárazra pároljuk, majd a kapott szilárd anyagot dietiléterrel ismételten mossuk. Így 5,5 g (82 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 226-227 °C ol-
 30 vadáspontú, szilárd anyagként.

B. eljárás

26. példa

N-[3-(2-Dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-etilnaftalin-2-szulfonamid előállítása

285 mg (0,7 mmol), a 17. példa szerinti N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid és 80 mg (0,7 mmol) kálium-terc-butilát 3 ml dimetilszulfoxiddal készült keverékét szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 105 mg (0,7 mmol) etiljodidot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd vizet adagolunk és a vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk. A kapott szerves oldatot szárazra pároljuk, majd az így képződött nyers terméket szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként metilénklorid, metanol és vizes ammóniumhidroxid-oldat elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 49-50 °C olvadáspontú, szilárd anyagként.

C. eljárás

18. példa

N-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid előállítása

712 mg (13,2 mmol) nátriummetilát 100 ml metanollal készült oldatához 850 mg (2,64 mmol) N-(1H-indol-5-il)naftalin-1-szulfonamidot, majd 596 mg (5,28 mmol) 1-metil-4-piperidont adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként metilénklorid, metanol és vizes ammóniumhidroxid-oldat elegyét használva. Így 573 mg (52 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 244-245 °C olvadáspontú, szilárd anyagként.

D. eljárás

12. példa

N-[3-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid előállítása

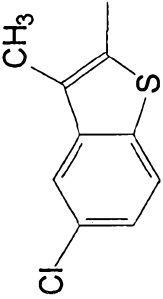
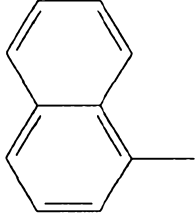
417 mg (1 mmol) N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid 50 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 100 mg 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 atmoszféra kezdeti hidrogéngáz-nyomás alatt 20 órán át hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott nyers terméket dietiléterrel feliszapoljuk, amikor 272 mg (65 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 254-256 °C olvadáspontú, szilárd anyagként.

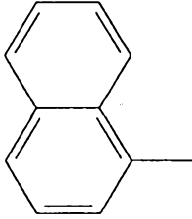
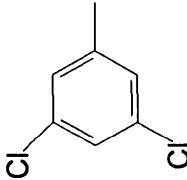
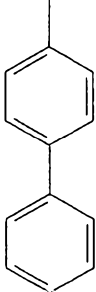
E. eljárás3. példa**N-[3-(2-Dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid-hidroklorid előállítása**

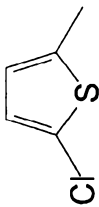
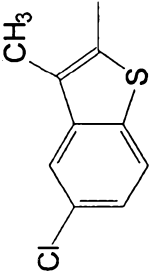
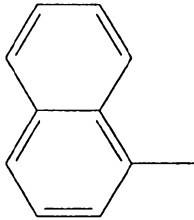
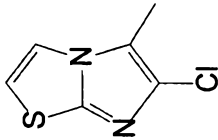
5 1,05 g (2,5 mmol), a 2. példa szerinti N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid 10 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 0,6 ml, etanollal készült 4,2 mol/l koncentrációjú sósavoldatot, majd szobahőmérsékleten a reakcióelegyet kristályosodni hagyjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 255-257 °C olvadáspontú, szilárd anyagként.

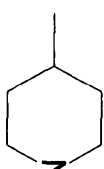
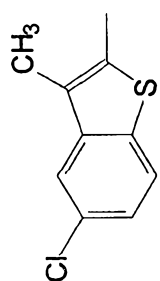
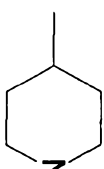
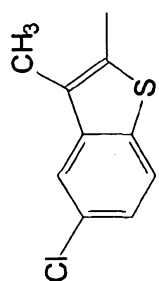
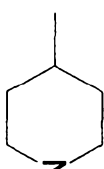
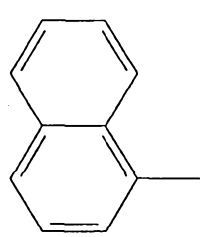
A találmány szerinti vegyületek közül néhány vegyület olvadáspontját és spektroszkópiai adatait a következő táblázatban adjuk meg.

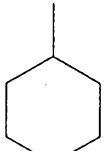
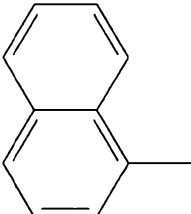
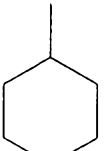
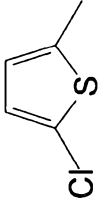
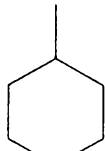
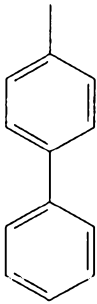
- 12 -
(I) általános képletű vegyületek

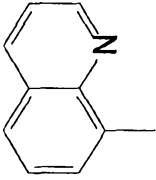
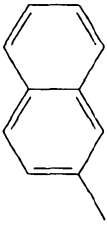
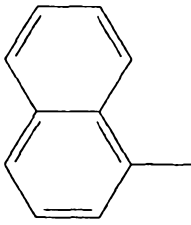
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
1.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	170-173	3387, 2970, 2931, 1466, 1236, 1158, 1107, 1080, 993, 862, 805, 657, 565	0,86 (t, 6H, J=7,1 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,46 (m, 6H), 2,58 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J=8,6, 2,0 Hz), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J=8,7, 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,7 Hz), 10,10 (bb, 1H), 10,80 (s, 1H), (DMSO-d6)
2.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	170	3451, 3337, 2972, 1466, 1319, 1237, 1157, 1132, 1091, 991, 770, 675, 583, 481	0,90 (t, 6H, J=7,1 Hz), 2,33-2,55 (m, 8H), 6,69 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 6,95 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,47 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, J=7,5 Hz), 8,77 (d, 1H, J=8,1 Hz), 10,10 (bb, 1H), 10,66 (s, 1H) (DMSO-d6)

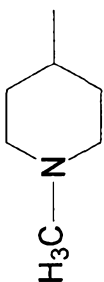
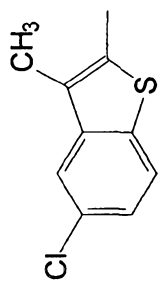
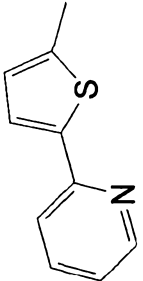
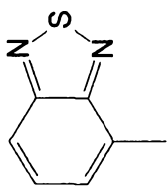
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
3.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		HCl	255-257	3378, 3065, 2558, 2489, 1460, 1317, 1162, 1143, 1131, 811, 687, 602, 588	1,22 (t, 6H, J=7,2 Hz), 2,91-3,18 (m, 8H), 6,65 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,54 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,08 (d, 1H, J=7,1 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,2 Hz), 8,79 (d, 1H, J=8,4 Hz), 10,26 (s, 1H), 10,90 (bb, 1H), 11,01 (s, 1H), (DMSO-d6)
4.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	168-170	3309, 3047, 2974, 1566, 1467, 1235, 1167, 1143, 1116, 1001, 910, 799, 672, 587	0,95 (t, 6H, J=7,1 Hz), 2,44-2,58 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H, J=8,6, 1,7 Hz), 7,08 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,13 (d, 1H, J=1,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 9,95 (bb, 1H), 10,82 (s, 1H), (DMSO-d6)
5.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	161-163	3387, 2971, 1323, 1157, 1095, 765, 670, 590	0,89 (t, 6H, J=7,1 Hz), 2,32-2,55 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,64 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,72 (sys AB, 2H, J=8,6 Hz), 7,78 (sys AB, 2H, J=8,6 Hz), 9,80 (bb, 1H), 10,75 (s, 1H), (DMSO-d6)

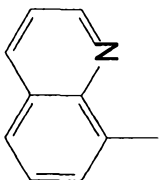
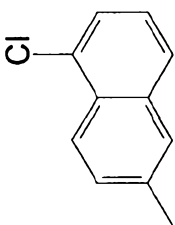
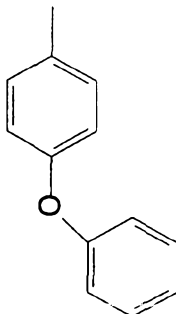
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
6.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	180-181	3375, 2978, 1467, 1417, 1236, 1212, 1115, 994, 624	0,89 (t, 6H, J=7,1 Hz), 2,52 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J=8,6, 1,9 Hz), 7,11 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,20-7,24 (m, 2H), 10,01 (bb, 1H), 10,81 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
7.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	226-227	3422, 3238, 1332, 1155, 1114, 1079, 986, 861, 803, 655, 564	2,04 (s, 6H), 2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J=8,4, 1,5 Hz), 7,09 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,7, 1,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,99 (d, 1H, J=8,7 Hz), 10,13 (bb, 1H), 10,79 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
8.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	203-205	3357, 1475, 1282, 1157, 1127, 990, 957, 809, 773, 613, 587, 557, 498	2,09 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, J=8,6, 1,7 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,49 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,13 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,79 (d, 1H, J=8,4 Hz), 10,10 (bb, 1H), 10,68 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
9.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	215 (bomlik)	3247, 3094, 1467, 1272, 1261, 1230, 625	2,17 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 6,77 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J=4,5 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H), (DMSO-d ₆)

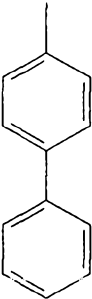
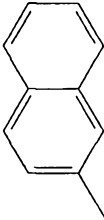
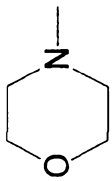
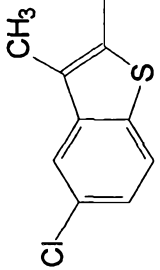
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
10.	H		0	H		–	250 (bomlik)	3407, 2390, 1466, 1334, 1156, 113, 1080, 651, 565	1,53-1,80 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,71 (m, 6H), 3,02 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=8,7 Hz), 10,10 (bb, 1H), 10,90 (s, 1H), (DMSO-d6)
11.	H		0	H		HCl	220 (bomlik)	3423, 3214, 3043, 2942, 2688, 1464, 1317, 1149, 1114, 1080, 748, 670, 646	1,75-1,92 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,24 (d, 2H, J=11,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,34 (s, 1H), 10,90 (bb, 1H), 11,01(5, 1H), (DMSO-d6)
12.	H		0	H		–	254-256	3343, 2938, 2929, 1470, 1154, 1121, 1108, 988, 947, 805, 769, 589	1,49 (m, 2H), 1,61, (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J=10,6 Hz), 6,65 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,46 (dt, 1H, J=7,51, 1,83 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J=8,2 Hz), 8,77 (d, 1H, J=8,6 Hz), 10,07 (bb, 1H), 10,71 (s, 1H) (DMSO-d6)

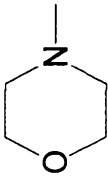
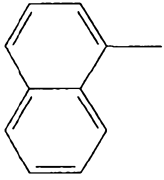
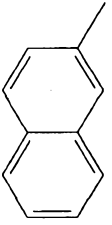
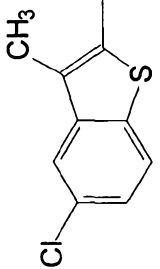
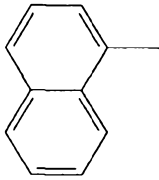
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
13.	H		0	H		HCl	212 (bomlik)	3423, 3269, 3114, 2955, 2733, 1469, 1133, 947, 769	1,80 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 6,63 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,00 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,49 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,60-7,77 (m, 2H), 8,04 (d, 2H, J=7,5 Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,2 Hz), 8,79 (d, 1H, J=8,2 Hz), 10,16 (s, 1H), 10,66 (bb, 1H), 10,88 (s, 1H) (DMSO-d6)
14.	H		0	H		–	284 (bomlik)	3371, 2943, 1468, 1410, 1324, 1148, 993, 604	1,52 (m, 2H), 1,78 (d, 2H, J=11,7 Hz), 1,99 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,84 (d, 2H, J=10,6 Hz), 6,81 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 9,90 (bb, 1H), 10,83 (s, 1H), (DMSO-d6)
15.	H		0	H		–	247-248	3361, 2936, 1318, 1155, 1095, 767, 670, 587	1,52 (s, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,67 (d, 2H, 10,25 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,63-7,73 (m, 4H), 7,79 (sys AB, 2H, J=7,6 Hz), 9,71 (bb, 1H), 10,76 (s, 1H) (DMSO-d6)

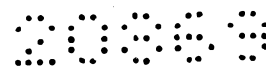
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
16.	H		0	H		-	280 (bomlik)	3398, 3257, 2933, 1161, 1143, 789, 589	1,25-1,52 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,74 (d, J=11,4 Hz, 2H), 6,72 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,74 (dd, J=8,4, 4,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=8,4, 1,7 Hz, 1H), 9,21 (dd, J=4,3, 1,7 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), (DMSO-d6)
17.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	172-173	3199, 2970, 2930, 2870, 1327, 1153, 1130, 1110, 1075, 956, 676, 658, 551, 476	0,87 (t, J=7,1 Hz, 6H), 2,39 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,86 (bb, 1H), 10,71 (s, 1H), (DMSO-d6)
18.	H		0	H		-	244-245 (bomlik)	3346, 2943, 1474, 1283, 1261, 1156, 1123, 801, 771, 589, 503	2,25 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 6,78 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,14 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,14 (bb, 1H), 11,03 (s, 1H), (DMSO-d6)

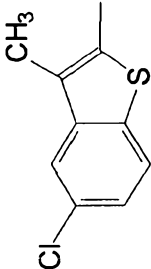
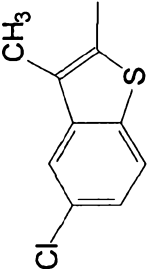
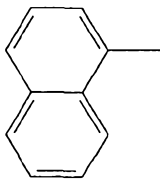
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
19.	H		1	H		–	230 (bomlik)	2796, 1452, 1316, 1149, 1114, 1080, 1001, 810, 646, 559	1,80-2,26 (m, 8H), 2,04 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 6,89 (dd, J=8,6, 1,56 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,49 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,7 Hz, 1H), 10,13 (bb, 1H), 10,93 (s, 1H) (DMSO-d6)
20.	H	(CH ₃) ₂ N–	2	H		–	209-211	3377, 2951, 2798, 1469, 1429, 1321, 1158, 777, 594	2,05 (s, 6 H), 2,32 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 6,86 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,5, 4,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,49 (d, J=4,6 Hz, 1H), 9,97 (bb, 1H), 10,79 (s, 1H), (DMSO-d6)
21.	H	(CH ₃) ₂ N–	2	H		–	192	3321, 2949, 1474, 1327, 1152, 1138, 1104, 981, 614	2,10 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,07 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 10,14 (bb, 1H), 10,69 (s, 1H), (DMSO-d6)

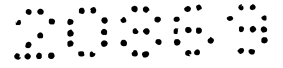
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldoszer)
22.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	250 (bomlik)	3252, 2857, 1459, 1426, 1333, 1161, 1144, 789, 680, 589	2,07 (s, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 6,73 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H) 6,99 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,4, 4,1 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,50 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 9,20 (dd, J=4,1, 1,5 Hz, 1H), 9,45 (bb, 1H), 10,64 (s, 1H), (DMSO-d6)
23.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	230-240 (bomlik)	3404, 2944, 2918, 2855, 1465, 1332, 1157, 1140, 1080, 650, 639, 526	2,01 (s, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 6,81 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,05 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,94 (bb, 1H), 10,74 (s, 1H), (DMSO-d6)
24.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	152-154 (bomlik)	3232, 2862, 2827, 2785, 1583, 1488, 1333, 1248, 1155, 1091, 755, 693, 571, 541	2,16 (s, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,96-7,12 (m, 6H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,64 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 2H), 9,69 (bb, 1H), 10,75 (s, 1H), (DMSO-d6)

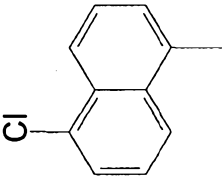
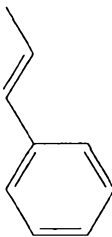
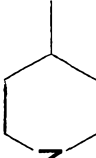
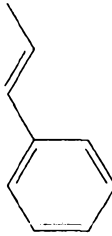
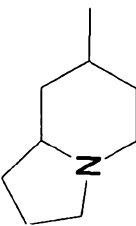
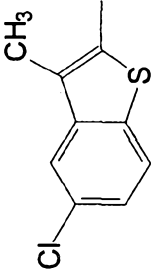
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
25.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	184-186	3451, 3388, 2950, 2775, 1466, 1322, 1159, 1095, 763, 670, 591	2,08 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 6,83 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 3H), 7,66 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,72 (AB sys, J=8,6 Hz, 2H), 7,79 (AB sys, J=8,6 Hz, 2H), 9,79 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), (DMSO-d6)
26.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	Et		-	49-50	3386, 2970, 2931, 1474, 1337, 1167, 1151, 1130, 1073, 661, 550	0,82 (t, J=7,0 Hz, 6H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,37 (q, J=7,0 Hz, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,66 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,73 (dd, J=8,61, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,17 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,56-7,72 (m, 3H), 7,99-8,11 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), (DMSO-d6)
27.	H		2	H		-	200-201	3366, 2951, 2816, 1460, 1421, 1319, 1283, 1157, 1114, 1078, 865, 651, 561	2,25 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,62 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,52 (m, 4H), 6,84 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), (DMSO-d6)

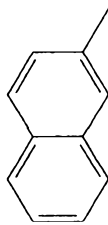
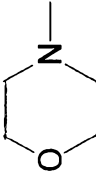
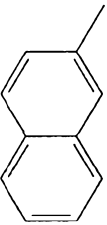
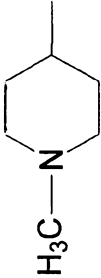
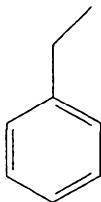
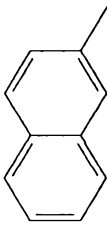
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
28.	H		2	H		–	218-220	3389, 3152, 2916, 2819, 1466, 1313, 1157, 1129, 1108, 771, 587	2,30 (m, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 6,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,13 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), (DMSO-d6)
29.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N–	2	CH ₃		–	134-136	2968, 2930, 1488, 1329, 1559, 1131, 1074, 660, 550	0,98 (t, J=7,1 Hz, 6H), 2,55 (m, 6H), 2,70 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,93 (dd, J=8,6, 2Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,67 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 3H), 8,27 (d, J=1,7 Hz, 1H), (DMSO-d6)
30.	H	(CH ₃) ₂ N–	1	H		–	148-152	3398, 2930, 1467, 1158, 1113, 1079, 861, 803, 651, 561	1,89 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,48 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 10,13 (b, 1H), 10,92 (s, 1H), (DMSO-d6)
31.	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N–	2	H		–	76-80	3399, 2959, 2931, 1466, 1159, 1132, 802, 770, 588	0,82 (t, J=6,7 Hz, 6H), 1,34 (q, J=6,71 Hz, 4H), 2,31 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 6,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,11 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), (DMSO-d6)



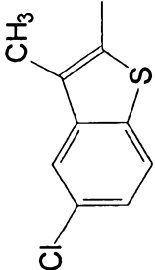
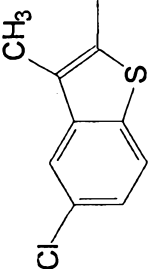
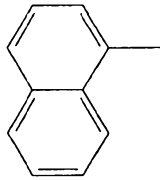
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
32.	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	90-95	3406, 2959, 2932, 2872, 1466, 1157, 1079, 861, 652, 561	0,80 (t, J=7,3 Hz, 6H), 1,31 (q, J=7,3 Hz, 4H), 2,26 (m, 7H), 2,38 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 6,83 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,12 (b, 1H), 1079 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
33.	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	79-80	3398, 2956, 2930, 2870, 1466, 1158, 1080, 862, 801, 653, 562	0,84 (t, J=6,8 Hz, 6H), 1,24 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,14 (b, 1H), 10,78 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
34.	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	111-113	3291, 2955, 2926, 2870, 1327, 1158, 1136, 772, 676, 611, 585	0,86 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,29 (m, 8H), 2,35 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 6,67 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,48 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), (DMSO-d ₆)

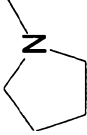
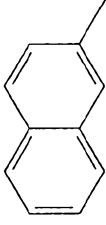
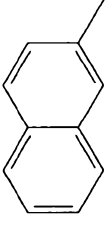
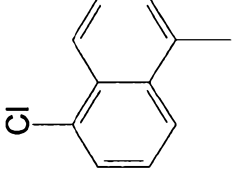


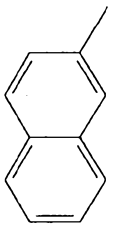
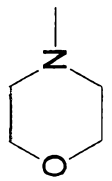
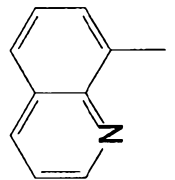
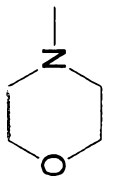
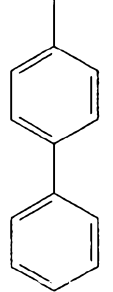
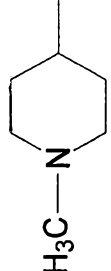
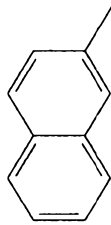
Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
35.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	154156	3402, 2978, 1471, 1285, 1162, 1135, 1018, 780, 629, 606	0,88 (t, J=6,7 Hz, 6H), 2,41 (m, 6H), 2,49 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,17 (b, 1H), 10,71 (s, 1H), (DMSO-d6)
36.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	125-130	3404, 2972, 1473, 1319, 1142, 967, 745, 541	0,94 (t, J=7,1 Hz, 6H), 2,50 (q, J=7,1 Hz, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 6,94 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 8H), 7,59 (m, 2H), 9,54 (b, 1H), 10,77 (s, 1H), (DMSO-d6)
37.	H		1	H		-	203 (bomlik)	2809, 1340, 1150, 746, 542	2,06 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 3,36 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 6,95 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,45 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 9,53 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), (DMSO-d6)
38.	H		0	H		-	142-144	3413, 2929, 1157, 1113, 1080, 862, 651, 564	1,12 (m, 3H), 1,81 (m, 9H), 2,22 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 6,84 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,01 (b, 1H), 10,61 (s, 1H), (DMSO-d6)

Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
39.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		-	197-198	3338, 1466, 1270, 1237, 1117, 986, 626	0,96 (t, J=7,1 Hz, 6H), 2,53 (m, 6H), 2,63 (m, 2H), 6,78 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=4,6 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
40.	H		2	H		-	85-90	3399, 3257, 2920, 2855, 2814, 1460, 1330, 1157, 1074, 659, 551, 477	2,27 (m, 6H), 2,61 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,52 (t, J=4,6 Hz, 4H), 6,82 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
41.	H		1	H		-	99-102	3398, 2934, 2806, 1458, 1331, 1284, 1153, 1127, 700, 542	2,11 (s, 3H), 2,32 (m, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), (DMSO-d ₆)
42.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	3	H		-	128-130	3259, 2973, 2939, 2827, 1468, 1332, 1159, 1131, 1075, 670, 555	0,86 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,51 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,27 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,35 (q, J=7,0 Hz, 4H), 2,46 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,86 (b, 1H), 10,67 (s, 1H), (DMSO-d ₆)

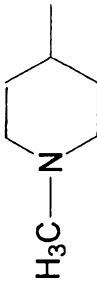
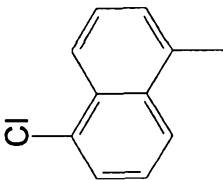


Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
43.	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	3	H		-	156-158	3247, 2969, 2938, 1467, 1340, 1159, 1113, 1080, 862, 666, 558	0,88 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,52 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 2,37 (q, J=7,0 Hz, 4H), 2,47 (m, 2H), 6,81 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,06 (b, 1H), 10,76 (s, 1H), (DMSO-d6)
44.	H		2	H		-	201-203	3386, 2929, 1466, 1157, 1106, 1080, 992, 861, 650, 564	1,62 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 6,86 (d, J=8, Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,21 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (dd, J=8,7, 2,2 Hz, 1H), 10,10 (b, 1H), 10,81 (s, 1H), (DMSO-d6)
45.	H		2	H		-	212-214	3354, 2964, 2812, 1466, 1201, 1157, 1124, 808, 773, 593	1,66 (m, 4H), 2,36 (m, 6H), 2,58 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,02 (dd, J=7,2, 1,2 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J=8,6 Hz, 1H), 10,10 (b, 1H), 10,68 (s, 1H), (DMSO-d6)

Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
46.	H		2	H		–	180-182	3375, 2968, 2821, 1467, 1323, 1313, 1146, 1139, 1113, 1079, 972, 654, 549	1,60 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,86 (b, 1H), 10,72 (s, 1H), (DMSO-d6)
47.	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N–	2	H		–	58-64 (bomlik)	3398, 3255, 2958, 2931, 2872, 1466, 1330, 1156, 1130, 1074, 659, 551	0,79 (t, J=7,3 Hz, 6H), 1,31 (q, J=7,3 Hz, 4H), 2,28 (t, J=7,3 Hz, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 6,80 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 9,87 (b, 1H), 10,70 (s, 1H), (DMSO-d6)
48.	H	(CH ₃) ₂ N–	2	H		–	201-203	3369, 1473, 1161, 1125, 1017, 789, 619	2,06 (s, 6H), 2,15 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,52 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,69 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J=8,7 Hz, 1H), 10,15 (b, 1H), 10,70 (s, 1H), (DMSO-d6)

Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószer)
49.	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	180-190	3399, 3255, 2943, 1466, 1330, 1156, 1131, 1075, 659, 550	2,03 (s, 6H), 2,22 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,86 (b, 1H), 10,71 (s, 1H), (DMSO-d6)
50.	H		2	H		-	234-235	3400, 3279, 2913, 2852, 1464, 1420, 1315, 1163, 1118, 951, 592	2,29 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,60 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,52 (d, J=8,4 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), (DMSO-d6)
51.	H		2	H		-	225-228	3340, 2857, 1479, 1324, 1153, 1116, 1094, 768, 670, 588	2,29 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 6,84 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,70 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 9,79 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), (DMSO-d6)
52.	H		2	H		-	129-131	3367, 2924, 2852, 2799, 1465, 1311, 1154, 1130, 1077, 666, 557	1,40-1,60 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,67 (d, J=11,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,50-7,68 (m, 2H), 7,73 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 9,78 (b, 1H), 10,71 (s, 1H), (DMSO-d6)



Pld. sz.	R ¹	R ₂	n	R ₃	A	Só	O.p.: (°C)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (oldószér)
53.	H		2	H		–	246-249	3329, 2940, 2916, 1470, 1158, 1125, 1110, 1015, 791, 598	1,35-1,47 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,76 (d, J=10,6Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,08 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,85 (d, J=7,1Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,1Hz, 1H), 8,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J=9,0 Hz, 1H), 10,20 (b, 1H), 10,68 (s, 1H), (DMSO-d6)

Biológiai vizsgálatok

5-HT₆ szerotonin receptorhoz való kötés

A Receptor Biology cégtől beszereztük a HEK-293 sejtek olyan membránjait, amelyek rekombináns humán 5-HT₆ receptort expresszálnak. Ezekben a membránokban a receptor koncentráció 2,18 pmol/mg fehérje és a fehérje koncentráció 9,17 mg/ml. A vizsgálat során Roth, B. L. és munkatársai módszerét [Roth, B. L., Craigo, S. C., Choudhary, M. S., Uluer, A., Monsma, F. J., Shen, Y., Meltzer, H. Y. és Sibley, D. R.: „Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hidroxytryptamine-6 and Hidroxytryptamine-7 Receptors”, a cikk megjelent a The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 268, 1403 (1994) szakirodalmi helyen] követjük csekély változtatásokkal. A kereskedelmi forgalomból beszerzett membránt 1:40 arányban hígítjuk a kötés pufferrel, amelynek összetétele a következő: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH=7,4). Az alkalmazott radioligandum 2,7 nM koncentrációban [³H]-LSD 200 µl végtérfogatnál. Az inkubálást úgy indítjuk meg, hogy 100 µl membrán-szuszpenziót (körülbelül 22,9 µg membrán-fehérjét tartalmaz) adagolunk, majd 60 percen át 37 °C hőmérsékleten tartjuk a reakcióelegyet. Az inkubálást gyors szűréssel fejezzük be, e célra a Schleicher & Schuell cég által szállított, előzetesen 0,5 %-os polietilénimin-oldattal előkezelt Brandel Cell Harvester típusú szűrőberendezést használva, amely el van látva előzetesen 0,5 %-os polietilénimin-oldattal kezelt üvegrost-szűrőkkel. A szűrőket 3-3 ml Tris-HCl 50 mM pufferrel (pH=7,4) háromszor mossuk, majd ezt követően lombikokba helyezzük, és mindegyik lombikhoz 5 ml Ecoscint H elnevezésű folyékony halmazállapotú szcintillációs koktélt adunk. Az edényeket néhány órán át állni hagyjuk az egyensúly beállításának elérése céljából, majd ezt követően Wallac Winspectral 1414 megnevezésű szcintillációs számlálóval számlálást végzünk. A nem-specifikus kötés 100 µM szerotonin jelenlétében határozzuk meg. A kísérleteket háromszoros ismételtsben végzzük. Az inhibíciós konstansokat (K_i, nM) kiszámítjuk nem-lineáris regressziós analízissel, e célra Munson és Rodbard által az Analytical Biochemistry, 107, 220 (1980) szakirodalmi helyen ismerttetett EBDA/LIGAND programot használva. A következő táblázatban megadjuk néhány találmány szerinti vegyülettel kapott vizsgálati eredményeket.

Táblázat

Példa sorszáma	%-os gátlás (10^{-6} M)	K_i (nM)
1.	$98,1 \pm 4,0$	0,28
3.	$96,6 \pm 5,2$	3,5
4.	$96,2 \pm 0,6$	9,3
5.	$101,2 \pm 0,1$	1,0
6.	$97,6 \pm 1,8$	8,7
7.	$103,0 \pm 7,9$	0,13
8.	$94,5 \pm 7,0$	0,76
9.	$96,8 \pm 3,7$	2,2
11.	101,3	0,98
13.	98,3	4,7
14.	$95,7 \pm 3,4$	24,3
15.	$97,4 \pm 0,8$	6,8
16.	$94,4 \pm 8,6$	21,2
17.	102,0	5,3

A humán gyógyászatban a találmány szerinti vegyületekből naponta 1 mg és 500 mg közötti mennyiséget adunk be, egyszeri vagy többszöri beadással. A találmány szerinti vegyületek beadására szolgáló készítmények a beadás módjával összhangban állók kell, hogy legyenek, így például hasznosíthatunk tablettákat, cukorbevonatos pilulákat, kapszulákat, kúpokat, oldatokat vagy szuszpenziókat. Ezek a gyógyászati készítmények ismert módon állíthatók elő, illetve 1 tömeg% és 60 tömeg% közötti mennyiségben tartalmaznak hatóanyagot, azaz valamely (I) általános képletű vegyületet, illetve a hatóanyaggal és az alkalmazott készítmény fizikai formájával összhangban álló, 40-99 tömeg% mennyiségben vett gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot. Példaképpen a következőkben egy találmány szerinti vegyületet tartalmazó tabletta összetételét adjuk meg.

Tabletta összetétele:

	<u>komponens</u>	<u>menyiség</u>
	1. példa szerinti vegyület	5 mg
	laktóz	60 mg
5	kristályos cellulóz	25 mg
	K90 Povidone	5 mg
	előzselatinizált keményítő	3 mg
	kolloid szilíciumdioxid	1 mg
	magnéziumsztearát	1 mg
10	tabletta össztömege	100 mg

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - a képletben

A jelentése a következőkben felsorolt szubsztituensek közül van megválasztva:

- 5 – 1 vagy 2 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal vagy 1 vagy 2 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoporttal;
- 10 – 1-3 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal;
- (4), (5), (6), (7) vagy (8) általános képletű csoport;
- R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;
- 15 n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- R₂ jelentése -NR₄R₅ vagy (8), (9), (10), (11) vagy (12) általános képletű csoport vagy (13), (14), (15), (16), (17) vagy (18) képletű csoport, mimellett a (9), (10), (12) és (18) képletű csoportokban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;
- R₃, R₄ és R₅ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot je-
- 20 lent;
- X, Y és Z egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, trifluormetil-, ciano- vagy nitrocsoportot vagy -NR₄R₅ általános képletű csoportot jelent;
- W jelentése két gyűrű közötti kötés vagy oxigén- vagy kénatom vagy metilénecsoport
- 25 vagy -NR₄ általános képletű csoport;
- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor A jelentése szubsztituált fenilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következőkben felsoroltak:

- [1] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 30 [2] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [3] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid-hidroklorid,
- [4] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3,5-diklórbenzolszulfonamid,
- [5] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [6] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórtiofén-2-szulfonamid,

- [7] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [8] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [9] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-klórimidazo[2,1-b]tiazol-5-szulfonamid,
- [10] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 5 [11] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid-
-hidroklorid,
- [12] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [13] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid-hidroklorid,
- [14] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-5-klórtiofén-2-szulfonamid,
- 10 [15] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [16] N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]kinolin-8-szulfonamid,
- [17] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [18] N-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [19] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-
15 -szulfonamid,
- [20] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-(2-piridil)tiofén-2-szulfonamid,
- [21] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-2,1,3-benzotiadiazol-4-szulfonamid,
- [22] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]kinolin-8-szulfonamid,
- [23] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-2-szulfonamid,
- 20 [24] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenoxibenzolszulfonamid,
- [25] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [26] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-etilnaftalin-2-szulfonamid,
- [27] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [28] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-1-szulfonamid,
- 25 [29] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [30] N-[3-dimetilaminometil-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [31] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [32] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [33] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 30 [34] N-[3-(2-dibutilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-1-szulfonamid,
- [35] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid,
- [36] N-[3-(2-dietilaminetil)-1H-indol-5-il]-transz-p-sztirolszulfonamid,
- [37] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]-transz-p-sztirolszulfonamid,

- [38] N-[3-(oktahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [39] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-klórimidazo[2,1-b]tiazol-5-szulfonamid,
- [40] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-2-szulfonamid,
- 5 [41] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-indol-5-il]- α -toluolszulfonamid,
- [42] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [43] N-[3-(3-dietilaminopropil)-1H-indol-5-il]-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- [44] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}-5-klór-3-metilbenzo[b]tiofén-2-szulfonamid,
- 10 [45] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-1-szulfonamid,
- [46] N-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-5-il}naftalin-2-szulfonamid,
- [47] N-[3-(2-dipropilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [48] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid,
- [49] N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- 15 [50] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}kinolin-8-szulfonamid,
- [51] N-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}-4-fenilbenzolszulfonamid,
- [52] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]naftalin-2-szulfonamid,
- [53] N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)etil-1H-indol-5-il]-5-klórnaftalin-1-szulfonamid.
3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben
- 20 A jelentése a következőkben felsorolt szubsztituensek közül van megválasztva:
- 1 vagy 2 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal vagy 1 vagy 2 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoporttal;
- 25
- 1-3 heteroatomot, és pedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal;
 - (4), (5), (6), (7) vagy (8) általános képletű csoport;
- 30 R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R_2 jelentése $-NR_4R_5$ vagy (8), (9), (10), (11) vagy (12) általános képletű csoport vagy (13), (14), (15), (16), (17) vagy (18) képletű csoport, mimellett a (9), (10), (12) és (18) képletű csoportokban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R_3 , R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X, Y és Z egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, trifluormetil-, ciano- vagy nitrocsoportot vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoportot jelent;

W jelentése két gyűrű közötti kötés vagy oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport vagy $-NR_4$ általános képletű csoport;

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor A jelentése szubsztituált fenilcsoport -

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet vagy ennek egy alkalmasan védett származékát - a képletben A jelen-

tése az (I) általános képletnél korábban megadott és X jelentése alkalmazható kilépő csoport, például halogénatom, közelebből klóratom - valamely (III) általános képletű 5-aminoindol-származékkal vagy ennek egy alkalmasan védett származékával - a képletben n, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél korábban megadott - reagáltatunk, amikor egy megfelelő szulfonamid-származékot kapunk, ebből adott esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk és/vagy gyógyászatilag elfogadható sót képzünk.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben A, R_1 , R_2 és n az 1. igénypontban megadott, míg R_3 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő, R_3 helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1 , R_2 és n az 1. igénypontban megadott – egy alkilhalogeniddel vagy dialkilszulfáttal reagáltatunk.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti, $n = 0$ értékű, R_2 helyén az 1-helyzetben R_1 helyettesítővel szubsztituált 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek – a képletben A, R_1 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő, $n = 0$ értékű és R_2 helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet – a képletben A, R_1 és R_3 az 1. igénypontban megadott – egy, az 1-helyzetben R_1 helyettesítővel szubsztituált 4-piperidon-származékkal reagáltatunk.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti, $n = 0$ értékű, R_2 helyén az 1-helyzetben R_1 helyettesítővel szubsztituált 4-piperidinilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek – a képletben A, R_1 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, *azzal jellemezve*,

hogy egy megfelelő, $n = 0$ értékű és R_2 helyén az 1-helyzetben R_1 helyettesítővel szubsztituált 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet – a képletben A , R_1 és R_3 az 1. igénypontban megadott – redukálunk.

5 7. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet egy ásványi vagy szerves savval reagáltatunk egy alkalmas oldószerben.

10 8. Gyógyászati készítmények, amely hatóanyagként az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik közül legalább egyet tartalmaznak a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

15 9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szorongás, depresszió, kognitív memóriazavarok és időskori elmebaj vagy más típusú elmebaj - amelyeknél predomináns felismerési hiány van -, pszichózis, csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, figyelemhiányos/hiperaktívitásos rendellenesség) és más, a szerotonin 5-HT₆ receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére emlősöknél, beleértve az embert.

10. Az (I) általános képletű szulfonamid-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik - a képletben

A jelentése a következőkben felsorolt szubsztituensek közül van megválasztva:

20 – 1 vagy 2 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal vagy 1 vagy 2 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoporttal;

25 – 1-3 heteroatomot, éspedig oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül megválasztott heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás gyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van 1 vagy 2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal;

– (4), (5), (6), (7) vagy (8) általános képletű csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

30 R_2 jelentése $-NR_4R_5$ vagy (8), (9), (10), (11) vagy (12) általános képletű csoport vagy (13), (14), (15), (16), (17) vagy (18) képletű csoport, mimellett a (9), (10), (12) és (18) képletű csoportokban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kémiai kötésre utal;

R_3 , R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X, Y és Z egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, trifluormetil-, ciano- vagy nitrocsoportot vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoportot jelent;

W jelentése két gyűrű közötti kötés vagy oxigén- vagy kénatom vagy metilénecsoport vagy $-NR_4$ általános képletű csoport;

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 0, akkor A jelentése szubsztituált fenilcsoport – alkalmazása emlősöknél, beleértve az embert, szorongás, depresszió, kognitív memóriazavarok és időskori elmebaj vagy más típusú elmebaj - amelyeknél predomináns felismerési hiány van -, pszichózis, csecsemőkori hiperkinézia (ADHD, figyelemhiányos/hiperaktívitásos rendellenesség) és más, a szerotonin 5-HT₆ receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

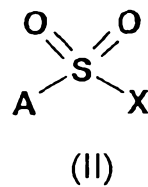
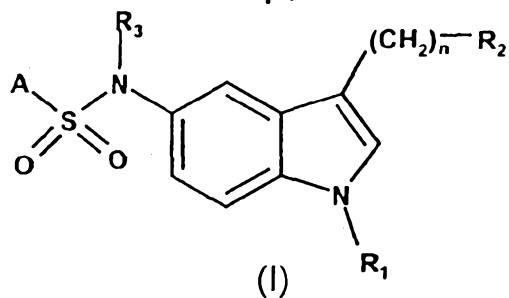
Rajz: 1 lap

Kovács János

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Molnár Imre

Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő



KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

