

5-Hidroxitriptamin-6-ligandumként használható heterociklilalkilindol-**és -azaindol-származékok**, *eljárás az előállításukra**és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre, az ezeket tartalmazó, 5-HT₆ receptorokkal kapcsolatos vagy azok által befolyásolt központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekre, az említett vegyületek előállítására és gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

10

Az (I) általános képletben

Q jelentése -SO₂-, -C(O)-, vagy -CH₂- képletű csoport, -CON(R₂₄)- vagy -CSN(R₂₅)- általános képletű csoport;

W jelentése nitrogénatom vagy CR₇ általános képletű csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy CR₉ általános képletű csoport;

15

Y jelentése -N(R)- vagy -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű csoport;

Z jelentése -N(R₂₁)- vagy -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése -N(R)- általános képletű csoport, akkor Z jelentése szükségképpen -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy az Y és Z helyettesítők legalább egyike szükségképpen -N(R)- vagy -N(R₂₁)- általános képletű csoport;

20

n értéke 0, 1 vagy 2;

R és R₂₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -CN(R₂₆)-N(R₂₇R₂₈)- általános képletű csoport vagy alkil-, cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

25

R₁, R₂ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, cianocsoport, -OCO₂R₁₂, -CO₂R₁₃, -CON(R₂₂R₂₃)-, -CN(R₁₄)-N(R₁₅R₁₆), -SO_mR₁₇, -N(R₁₈R₁₉) vagy -OR₂₀ általános képletű csoport vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloheteroalkil-, alkanoil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

30

m értéke 0, 1 vagy 2;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, alkil- vagy halogénalkilcsoport vagy

R_3 és R_4 a hozzájuk kapcsolódó atommal karbonilcsoportot képez;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport;

5 R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R_8 jelentése adott esetben helyettesített alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; és szaggatott vonal jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

TL

Felelősség átvétele (1) ad. képlet

A2

0 1 4 2 0

5-Hidroxitriptamin-6-ligandumként használható heterociklilalkilindol-**és -azaindol-származékok***és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények***KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

5 A találmány 5-hidroxitriptamin-6 ligandumokként használható heterociklilalkilindol- és azaindol-származékokra, ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és az ezek alkalmazásán alapuló kezelési eljárásra vonatkozik.

10 Számos központi idegrendszeri rendellenesség, mint a szorongás, a depresszió, a motoros rendellenességek és hasonlók hátterében feltehetőleg 5-hidroxitriptamin (5-HT) vagy szerotonin neuron átviteli rendellenesség van. A szerotonin a központi és a perifériás idegrendszerekben lokalizálódik és ismert, hogy sokféle típusú állapotot befolyásol, többek között például a pszichiátriai rendellenességeket, a motoros aktivitást, a táplálkozási szokásokat, a szexuális aktivitást és a neuroendokrin szabályzást. A szerotonin hatásait a különböző 5-HT receptor altípusok szabályozzák. Ismert 5-HT receptorok például az 5-HT1, az 5-HT2, az 5-HT3, az 5-HT4, az 5-HT5, az 5-HT6 és az 5-HT7

15 altípusok.

A nemrégiben azonosított humán 5-hidroxitriptamin-6 (5-HT6) receptor altípust klónozták és leírták kiterjedt mRNS eloszlását. A legnagyobb 5-HT6 receptor mRNS szinteket a szagló gumókban, a striátumban, a nukleus accumbens-ben, a dentate gyrusban és a hippocampusz CA1, CA2 és CA3 régióiban észlelték. Északi folt analízisek kimutatták, hogy az 5-HT6 receptor mRNS látszólag kizárólag az agyban van jelen, a perifériás szövetekben való jelenlétére csekély bizonyíték van.

20

Az 5-HT6 receptor egy sor antipszichotikus szerrel szemben mutatott nagy affinitása, emellett mRNS-ének a striátumban, a szagló gumókban és a nukleus accumbensben való elhelyezkedése arra utal, hogy ezen vegyületek bizonyos klinikai hatásait ezen receptor közvetítheti. Az 5-HT6 receptorral kölcsönhatásba lépő, azt stimuláló vagy gátló vegyületeket általában 5-HT6 ligandumoknak nevezik. Feltételezik, hogy ezek az 5-HT6 receptor ligandumok különböző központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére potenciálisan használhatók, mint a szorongás, a depresszió, az epilepszia, a rögeszmés-kényszeres rendellenességek, a migrén, a felismerési rendellenességek, az alvási

25

30 rendellenességek, a táplálkozási rendellenességek, figyelemhiányos rendellenességek, a pánikrohamok, a kábítószer elvonással összefüggő rendellenességek, a skizofrénia és

használnak, továbbá bizonyos gyomorbélrendszeri rendellenességek, mint az irritált bél szindróma.

Tehát találmányunk tárgyát olyan vegyületek kutatása képezi, amelyek terápiás szerként használhatók különböző, az 5-HT₆ receptorral összefüggő vagy azok által befolyásolt központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére.

Találmányunk kiterjed az 5-HT₆ receptorral összefüggő vagy azáltal befolyásolt központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmas terápiás eljárásokra és gyógyszerkészítményekre is.

A találmányunk szerinti vegyületek az 5-HT₆ receptor további tanulmányozására és vizsgálatára is használhatók.

Találmányunk fent ismertetett, valamint további céljai és jellemzői kitűnnek az alábbi részletes leírásból.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületre vonatkozik, a képletben

Q jelentése -SO₂-, -C(O)-, vagy -CH₂- képletű csoport, -CON(R₂₄)- vagy -CSN(R₂₅)- általános képletű csoport;

W jelentése nitrogénatom vagy CR₇ általános képletű csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy CR₉ általános képletű csoport;

Y jelentése -N(R)- vagy -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű csoport;

Z jelentése -N(R₂₁)- vagy -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése -N(R)- általános képletű csoport, akkor Z jelentése szükségképpen -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy az Y és Z helyettesítők legalább egyike szükségképpen -N(R)- vagy -N(R₂₁)- általános képletű csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

R és R₂₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -CN(R₂₆)-N(R₂₇R₂₈)- általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R₁, R₂ és R₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, cianocsoport, -OCO₂R₁₂, -CO₂R₁₃, -CON(R₂₂R₂₃)-, -CN(R₁₄)-N(R₁₅R₁₆), -SO_mR₁₇, -N(R₁₈R₁₉) vagy -OR₂₀ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szén-

atomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

m értéke 0, 1 vagy 2;

5 R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogénalkilcsoport vagy

R_3 és R_4 a hozzájuk kapcsolódó atommal karbonilcsoportot képez;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

10 R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R_8 jelentése adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

15 R_{10} , R_{11} , R_{29} és R_{30} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_{12} , R_{13} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

20 R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} , R_{19} , R_{26} , R_{27} és R_{28} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{20} , R_{22} és R_{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

25 R_{24} és R_{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített; és szaggatott vonal jelentése egyesítés vagy kettőskötés;

továbbá a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sója.

30 Találmányunk kiterjed továbbá az 5-HT₆ receptor által befolyásolt vagy azzal összefüggő központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmas eljárásokra és készítményekre is.

Az 5-hidroxitripamin-6 (5-HT₆) receptor a legutóbbi időben molekula klónozással azonosított egyik receptor. Azon tulajdonsága, hogy a pszichiátria területén használt

terápiás szerek sokféle változatát képes megkötni, valamint az agyban mutatott eloszlása jelentős érdeklődést váltott ki olyan új vegyületek iránt, amelyek ezen receptorral képesek kölcsönhatásba lépni vagy azt befolyásolni. Jelenleg nem ismertek teljesen szelektív agonisták. Jelentős erőfeszítések történtek az 5-HT₆ receptornak a pszichiátriában, a felismerési rendellenességben, a motoros funkcióban és szabályzásban, a memóriában, a hangulat kialakulásában és hasonlóknak játszott esetleges szerepe megértésére. Ennek eredményeképpen az 5-HT₆ receptorhoz való kötődés iránt affinitást mutató vegyületeket mind az 5-HT₆ receptor tanulmányozásának elősegítésére, mind a központi idegrendszeri rendellenességek kezelésre használható potenciális terápiás szerek azonosítása céljából kutadják.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy az (I) általános képletű heterociklilalkil-indol- és -azaindol-származékok affinitás mutatnak az 5-HT₆ receptor iránt, emellett jelentős receptor altípus szelektivitást is mutatnak. Előnyös módon az említett (I) általános képletű vegyületek az 5-HT₆ receptorral kapcsolatos vagy azáltal befolyásolt központi idegrendszeri (CNS) rendellenességek kezelésére alkalmas hatásos terápiás szerek. Tehát találmányunk az olyan (I) általános képletű heterociklilalkilindol- és -azaindol-származékokra vonatkozik, amelyek képletében

Q jelentése -SO₂-, -C(O)-, vagy -CH₂- képletű csoport, -CON(R₂₄)- vagy -CSN(R₂₅)- általános képletű csoport;

W jelentése nitrogénatom vagy CR₇ általános képletű csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy CR₉ általános képletű csoport;

Y jelentése -N(R)- vagy -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű csoport;

Z jelentése -N(R₂₁)- vagy -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése -N(R)- általános képletű csoport, akkor Z jelentése szükségképpen -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy az Y és Z helyettesítők legalább egyike szükségképpen -N(R)- vagy -N(R₂₁)- általános képletű csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

R és R₂₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -CN(R₂₆)-N(R₂₇R₂₈)- általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

5 R_1 , R_2 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, cianocsoport, $-\text{OCO}_2R_{12}$, $-\text{CO}_2R_{13}$, $-\text{CON}(R_{22}R_{23})-$, $-\text{CN}(R_{14})-\text{N}(R_{15}R_{16})$, $-\text{SO}_mR_{17}$, $-\text{N}(R_{18}R_{19})$ vagy $-\text{OR}_{20}$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

m értéke 0, 1 vagy 2;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogénalkilcsoport vagy

10 R_3 és R_4 a hozzájuk kapcsolódó atommal karbonilcsoportot képez;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

15 R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R_8 jelentése adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R_{10} , R_{11} , R_{29} és R_{30} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

20 R_{12} , R_{13} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

25 R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} , R_{19} , R_{26} , R_{27} és R_{28} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{20} , R_{22} és R_{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

30 R_{24} és R_{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített; és szaggatott vonal jelentése egyesítés vagy kettőskötés;

továbbá a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sója.

A leírásban és az igénypontokban „halogén” kifejezésen bróm-, klór-, jód- vagy fluoratomot, „aril” kifejezésen fenil- vagy naftilcsoportot és „cikloheteroalkil” kifejezésen olyan 5-7-tagú monociklusos gyűrűrendszert értünk, amely egy vagy két azonos vagy különböző heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot vagy -N(R)- általános képletű csoportot és adott esetben egy kettőskötést tartalmaz, ahol ahol R jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben alkalmazott fent meghatározott helyettesítő. A fent meghatározott cikloheteroalkil-gyűrűrendszerek például az (a) – (j) általános képletű gyűrűs csoportok, amelyek képletében Y jelentése -N(R)- általános képletű csoport, oxigén- vagy kénatom.

„Cikloheteroalkil” kifejezésen például piperidin-, morfolin-, piperazin- vagy pirrolidin-gyűrűből származtatott csoportot értünk.

A leírásban és az igénypontokban „heteroaril” kifejezésen 5-10-tagú mono- vagy biciklusos aromás gyűrűrendszert értünk, amely 1-3 azonos vagy különböző heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz. Ilyen heteroaril-gyűrűrendszerek például a pirrolil-, az azolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, furil-, tienil-, kinolinil-, izokinolinil-, indolinil-, benzotienil-, benzofuranil-, benzizoxazolil-csoport és hasonló. „Halogénalkil” kifejezésen $-C_nH_{2n+1}$ általános képletű csoportot értünk, amely 1 és $2n+1$ közötti számú halogénatomot tartalmaz, ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek. „Halogénalkoxi” kifejezésen $-OC_nH_{2n+1}$ általános képletű csoportot értünk, amely 1 és $2n+1$ közötti számú halogénatomot tartalmaz, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek.

Amikor a leírásban és az igénypontban 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, aril- vagy heteroarilcsoportot tüntetünk fel, amely adott esetben helyettesített, az adott esetben jelenlévő helyettesítő csoportok a gyógyszerészetben használt vegyületek kifejllesztésénél szokásosan alkalmazott egy vagy több adott esetben jelenlévő csoport lehet vagy ezen vegyületek olyan módosulata lehet, amely befolyásolja ezek szerkezetét/aktivitását, ellenállóképességét, abszorpcióját, stabilitását vagy más előnyös tulajdonságát. Ezen helyettesítőkre vonatkozó specifikus példák a halogénatom, a nitro-, ciano-, tiocianáto-, cianáto-, hidroxil-, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, amino-, alkilamino-, dialkil-amino-, formil-, alkoxikarbonil-, karboxil-, alkanoil-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, karbamoil-, alkil-amido-, fenil-,



fenoxi-, benzil-, benziloxi-, heteroaril- és cikloalkil-csoport, ezek közül előnyös a halogénatom és a kisszénatomszámú alkilcsoport. Jellemzően legfeljebb három helyettesítő lehet jelen. Amikor a fent említett helyettesítők bármelyike alkil helyettesítő csoportot jelent vagy ilyet tartalmaz, ez egyenes vagy elágazó láncú lehet és legfeljebb 12 szénatomot, előnyösen legfeljebb 6 szénatomot, még előnyösebben legfeljebb 4 szénatomot tartalmazhat, ilyenek a metil-, etil-, propil-, izopropil- és az n- és terc-butil-csoportok.

A gyógyászatilag elfogadható sók bármilyen, az (I) általános képletű vegyület és egy gyógyászatilag elfogadható sav által képzett savaddíciós sók lehetnek, ahol a gyógyászatilag elfogadható sav például foszforsav, kénsav, sósav, hidrogén-bromid, citromsav, maleinsav, mandulasav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, ecetsav, tejsav, salétromsav, szulfonsav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav vagy hasonló.

R_1 és R_2 jelentése például egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom (például fluor- vagy klóratom), 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy cianocsoport, és a helyettesítés például 5-ös és/vagy 6-os helyzetben történhet.

n értéke például 0 vagy 1. R_5 és R_6 jelentése például egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

R_3 és R_4 jelentése például egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Q jelentése például $-SO_2-$, $-C(O)$ vagy $-CH_2-$ képletű csoport.

R_5 jelentése például arilcsoport, mégpedig fenil- vagy naftilcsoport vagy heteroarilcsoport, például tienil- (például tien-2-il-) vagy kinolil- (például kinolin-8-il-) csoport; ahol az aril- és a heteroarilcsoport helyettesítetlen vagy adott esetben egy vagy több (például 1 vagy 3) azonos vagy különböző fent ismertetett helyettesítővel helyettesített. Ezek a helyettesítők például nitro-, ciano-, tiocianáto-, cianáto-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, halogén(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén(1-6 szénatomos alkoxi)-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, formil-, (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, karbamoil-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, fenil-, fenoxi-, benzil-, benziloxi-, heteroaril- vagy cikloheteroaril- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport. Az R_8 helyettesítő esetében az ilyen adott esetben helyettesített csoport például arilcsoport vagy



heteroarilcsoport is lehet az R, R₁, R₂, R₇, R₉, R₁₂, R₁₃, R₁₇, R₂₁, R₂₄ vagy R₂₅ helyettesítők mindegyike esetén.

W jelentése például -C(R₇)- általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése például hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

5 Y jelentése -N(R)- vagy -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű csoport, ahol R, R₁₀ és R₂₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Z jelentése például -N(R₂₁)- vagy -C(R₁₁R₃₀)- általános képletű csoport, ahol R, R₁₁ és R₃₀ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmányunk szerinti vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű
10 vegyületek, amelyek képletében n értéke 1. Szintén előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom. A találmányunk szerinti vegyületek közül előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése -SO₂ vagy -C(O)- képletű csoport. Szintén előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében R₈ jelentése adott
15 esetben helyettesített arilcsoport. Az (I) általános képletű vegyületek egy másik előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében a szaggatott vonal jelentése egyesítés.

A találmányunk szerinti vegyületek közül előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése -SO₂- képletű csoport; X jelentése
20 -C(R₉)- általános képletű csoport; Y jelentése -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű csoport; Z jelentése -N(R₂₁)- általános képletű csoport és R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom. A találmányunk szerinti vegyületek egy másik előnyös csoportját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése -SO₂- képletű csoport; X jelentése -C(R₉)- általános képletű csoport; Y jelentése -C(R₁₀R₂₉)- általános képletű
25 csoport; Z jelentése -NH- képletű csoport; R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom; R₈ jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport és a szaggatott vonal jelentése egyesítés.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek vegyületek közül előnyösek az alábbiak:

- 30 5-fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
5-fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinilmetil)-1H-indol;
4-{{5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil} anilin;
1-[(2,6-diklórfenil)szulfonil]-5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;

- 1-[(3,4-diklór-2-tienil)szulfonil]-5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 5-fluor-1-(1-naftilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 1-[(3,4-dimetoxifenil)szulfonil]-5-fluor-3-(piperidinil-4-ilmetil)-1H-indol;
 4-{{5-fluor-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}benzonitril;
 5 8-{{5-fluor-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}kinolin;
 1-(fenilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 1-(1-naftilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 4-{{3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}-fenil-amin;
 1-[(3,4-diklórtien-2-il)szulfonil]-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 10 1-(fenilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 1-(1-naftilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 4-{{3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}szulfonil}fenil-amin;
 1-[(3,4-diklórtien-2-il)szulfonil]-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 6-fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 15 6-fluor-1-(1-naftilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(3,4-dimetoxifenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(2-klórfenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(5-klórtien-2-ilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(2-fluorfenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 20 6-fluor-1-(3-fluorfenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;

továbbá fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

Találmányunk kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására is, amelyek során

- a) egy (IVb) általános képletű vegyületet, a képletben W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄,
 25 R₅ és R₆ jelentése a fent meghatározott, egy megfelelő R₈-Q általános képletű csoportot tartalmazó szulfonilező, acilező, karbamoilező, tiokarbamoilező vagy alkilezőszerrel, ahol R₈ jelentése a fent meghatározott és Q jelentése -SO₂-, -C(O)-, vagy -CH₂- képletű csoport, -CON(R₂₄)- vagy -CSN(R₂₅)- általános képletű csoport, reagáltatunk, amely reagensek reaktív helyükön és/vagy reaktív szubsztituens csoportjukon kívánt esetben védettek, és bármelyik védőcsoportot eltávolítjuk, így állítjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületet;
 30 vagy

b) egy olyan (I') általános képletű vegyületről, amelynek képletében n , Q , W , X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_8 jelentése a fent meghatározott, és Y' és Z' helyettesítők közül az egyik jelentése $-N(G)-$ általános képletű csoport, ahol G jelentése védőcsoport, védőcsoportját eltávolítjuk, így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében Y vagy Z jelentése $-NH-$ képletű csoport, vagy

c) egy, a fent meghatározott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R vagy R_{21} jelentése hidrogénatom, egy $R-L$ vagy $R_{21}-L$ általános képletű alkilezőszerrel, utóbbi képletben L jelentése távozó csoport, például halogénatom, és R és R_{21} jelentése a fent meghatározott, azzal a megkötéssel, hogy hidrogénatomtól eltérő, alkilezünk, így a megfelelő (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő; vagy

d) egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amely egy reaktív helyettesítő csoportot tartalmaz, egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át; vagy

e) egy (I) általános képletű alapvegyületet egy savaddíciós sójává alakítjuk át vagy sójából felszabadítjuk.

A fent ismertetett reakciók kivitelezésére alkalmas eljárások a szakember számára jól ismertek és/vagy az alábbiakban bemutatjuk ezeket. Az itt ismertetett reakciók bármelyikében a molekulában lévő reaktív helyettesítő csoportokat és helyeket a reakció megkezdése előtt megfelelő, egy a reakciókörülmények között inert védőcsoporttal védjük és ezt a reakció után eltávolítjuk.

Részletesebben, a találmányunk szerinti vegyületeket szokásosan alkalmazott szintézis eljárásokkal szokásos módon állíthatjuk elő és kívánt esetben szokásos elválasztási vagy izolálási technikákat alkalmazhatunk. Például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése $-SO_2-$ képletű csoport; W jelentése $-C(R_7)-$ általános képletű csoport; Y jelentése $-CH_2-$ képletű csoport; Z jelentése $-NH-$ képletű csoport; n értéke 1; a szaggatott vonal jelentése egyesítés és R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom [(Ia) általános képletű vegyület], úgy állíthatók elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet 4-piridinkarboxaldehiddel reagáltatunk, így kapjuk a megfelelő (III) általános képletű hidroximetilpiridin-származékot. Az említett (III) általános képletű vegyület teljes redukciójával (IV) általános képletű piperidinilmetil-származékot állíthatunk elő. Ezen (IV) általános képletű vegyületet például egy terc-butil-karbonát-



-csoporttal (Boc) védhetjük, így állítjuk elő a (V) általános képletű védett vegyületet, majd a védett vegyületet megfelelő szulfonil-halogenid reagens alkalmazásával szulfonálhatjuk és védőcsoportját eltávolítva kapjuk az előállítani kívánt (Ia) általános képletű vegyületet. A reakciósorozatot az I. reakcióvázlatban mutatjuk be.

- 5 Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a szaggatott vonal jelentése kettőskötés; Q jelentése $-\text{SO}_2-$ képletű csoport; Y jelentése $-\text{NH}-$ képletű csoport; Z jelentése $-\text{CH}_2-$ képletű csoport, n értéke 1 és R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom [(Ib) általános képletű vegyület] úgy állíthatók elő, hogy a (II) általános képletű szubszt-
 10 rátumot 3-piridin-karboxaldehiddel reagáltatjuk, így állítjuk elő a megfelelő (VI) általá-
 nos képletű hidroximetilpiridin-származékot; ezen (VI) általános képletű vegyületet részlegesen redukáljuk, így állítjuk elő a (VII) általános képletű indolil- vagy -aza-
 indolilmetilpiridin-származékot; ezen (VII) általános képletű piridin-származékot benzil-bromiddal reagáltatjuk, így (VIII) általános képletű piridínium-bromid-szár-
 15 mazékot kapunk, a (VIII) általános képletű piridíniumsót nátrium-bór-hidriddel reagál-
 tatjuk, így kapjuk a (IX) általános képletű tetrahidro-3-piridinilmetil-származékot; ezen (IX) általános képletű vegyület klóretil-klórformiáttal történő debenzilezésével kapjuk a
 (X) általános képletű vegyületet, majd ezen (X) általános képletű vegyületet egymás
 után védjük, majd szulfonáljuk és védőcsoportját a fentiek szerint eltávolítjuk, így kap-
 20 juk az előállítani kívánt (Ib) általános képletű vegyületet. A reakciósorozatot a II. reak-
 cióvázlatban mutatjuk be, ahol G jelentése védőcsoport és Φ jelentése fenilcsoport.

- Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R és R_{21} jelentése hidrogénatomtól eltérő, az (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületnek megfelelő alkilezőszerrel, például alkil-halogeniddal végzett alkilezésével állíthatjuk elő. Az olyan
 25 (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Q jelentése $-\text{C}(\text{O})-$ képletű cso-
 port, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{24})-$ vagy $-\text{CSN}(\text{R}_{25})-$ általános képletű csoport vagy $-\text{CH}_2-$ képletű cso-
 port, úgy állíthatjuk elő, hogy egy védett (V) vagy (IX) általános képletű vegyületet
 rendre egy megfelelő karbonil-halogeniddal, karbamoil-halogeniddal, tiokarbamoil-
 savhalogeniddal vagy alkil-halogeniddal reagáltatunk. A találmányunk szerinti (I) álta-
 30 lános képletű vegyületek a fenti és a szakirodalomban ismertetett egyéb eljárások al-
 kalmazásával állíthatók elő.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek előnyösen használhatók az 5-HT₆ receptorral kapcsolatos vagy ezek által befolyásolt központi idegrendszeri



rendellenességek kezelésére, mint a motoros, a hangulatbeli, a pszichiátriai, a felismerési, a neurodegeneratív és hasonló rendellenességek. Központi idegrendszeri rendellenességek például különösen a szorongás, a depresszió, a skizofrénia, az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, az evési rendellenességek, az alkohol- és kábítószer elvonással kapcsolatos rendellenességek, a szexuális működési zavarok, a figyelemhiány, a memóriaromlás és hasonló. Tehát a találmányunk szerinti megoldással eljárást biztosítunk az 5-HT₆ receptorral kapcsolatos vagy által befolyásolt központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére ilyen kezelésre szoruló betegnél, amelynek során a betegnek egy fent ismertetett (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be. A vegyületeket beadhatjuk orálisan vagy parenterálisan vagy bármilyen más módon, amelyről ismert, hogy ilyen kezelésre szoruló betegnek a terápiás szer hatásosan beadható.

Egy meghatározott központi idegrendszeri rendellenesség kezelése során a gyógyászatilag hatásos mennyiség a kezelendő állapot(ok)tól, a beteg testtömegétől, életkorától és az adott szerre adott válaszától, a rendellenesség súlyosságától, a kezelő orvos megítéléséről és hasonlóktól függően változhat. A hatásos mennyiség orális beadás esetén általában körülbelül napi 0,01 mg/kg és 1000 mg/kg közötti, előnyösen körülbelül 0,5 mg/kg és 500 mg/kg közötti, parenterális beadás esetén körülbelül 0,1 mg/kg és 100 mg/kg közötti, előnyösen körülbelül 0,5 mg/kg és 50 mg/kg közötti tartományban van.

A gyakorlatban a találmányunk szerinti vegyületeket szilárd vagy folyékony formában, tisztán vagy egy vagy több szokásos gyógyszerhordozóval vagy adalékanyaggal kombinálva adjuk be. Tehát találmányunk kiterjed az olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek egy gyógyászatilag elfogadható hordozót és/vagy a fent ismertetett (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét tartalmazzák.

A találmányunk szerinti készítményben használható szilárd hordozó például egy vagy több olyan anyag, amely ízesítőszerként, síkosítószerként, oldódást elősegítő szerként, szuszpendálószerként, töltőanyagként, kenőanyagként, préselést elősegítő anyagként, kötőanyagként, tablettá szétválasztást elősegítő anyagként vagy kapszulázószerként is működik. A porokban a hordozó egy finoman eloszlató szilárd anyag lehet, amely egy finoman eloszlatott (I) általános képletű vegyülettel van összekeverve. A tablettákban az (I) általános képletű vegyület egy olyan hordozóval lehet összekeverve, amely megfelelő arányban alkalmazva a szükséges préselési tulajdonságokat mutatja, és a kívánt



alakban és méretben préselhető. Ezek a porok és tabletták legfeljebb 99 tömeg% (I) általános képletű vegyületet tartalmazhatnak. A találmányunk szerinti készítményekben szilárd hordozókként például a következők használhatók: kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, polivinilpirrolidon, alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanták.

A találmányunk szerinti készítményekben bármilyen gyógyászatilag elfogadható folyékony hordozó alkalmazható, amely oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok és elixírek előállítására alkalmasak. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható folyékony hordozóban oldhatók vagy szuszpendálhatók, mint a víz, a szerves oldószerek vagy a gyógyászatilag elfogadható olajok és zsírok vagy ezek keveréke. Ezek a folyékony készítmények egyéb megfelelő gyógyszerészeti adalékanyagot is tartalmazhatnak, mint az oldódást elősegítőszerek, az emulgeálószer, a pufferek, a tartósítószer, az édesítőszer, az ízesítőszer, a szuszpendálószer, a sűrítőanyagok, a színezőanyagok, a viszkozitást szabályzók, a stabilizátorok, az ozmózist szabályzók és más hasonló anyagok. Az orális és parenterális beadásra alkalmas folyékony hordozók például a következők: víz (amely előnyösen fenti adalékanyagokat, például cellulóz-származékokat tartalmaz, előnyösen nátrium-karboximetil-cellulóz-oldat), alkoholok (például monohidroxi-alkoholok vagy polihidroxi-alkoholok, például glikolok) vagy ezek származékai vagy olajok (például frakcionált kókuszolaj vagy földimogyoróolaj). Parenterális beadás esetén a hordozó egy olajészter, például etiloleát vagy izopropil-mirisztát is lehet.

A találmányunk szerinti vegyületek steril oldatok vagy szuszpenziók formájában intramuszkuláris, intraperitoneális és szubkután injekcióban történő beadásra alkalmasak. A steril oldatok beadhatók intravénásan is. A találmányunk szerinti vegyületek orálisan beadható folyékony vagy szilárd készítmény formában lehetnek.

Az alábbi kiviteli példákat találmányunk jobb megértése és szemléltetése céljából mellékeljük. Azonban ezeket a példákat kizárólag szemléltetés céljából mutatjuk be és találmányunk oltalmi körét és elvét semmiképp nem kívánjuk az ezekben foglaltakra korlátozni.

Ahol nincs másképp feltüntetve, az összes rész tömegrészt jelent. HPLC és NMR rövidítésen rendre nagy teljesítményű folyadékkromatográfiát, illetve magmágneses rezonanciát értünk.

1. Példa

5 (5-Fluor-1H-indol-3-il)-(4-piridinil)-metanol előállítása (1. reakcióvázlat)

3,10 g (23,0 mmól) 5-fluorindol metanolos oldatához keverés közben 2,20 ml (23,0 mmól) 4-piridinkarboxaldehidet adunk, majd 0 °C-on keverés közben 2,5 ml 50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük és 1 órán át 0 °C-on keverjük, ezután szobahőmérsékletre melegítjük, 3 órán át keverjük és vízzel hígítjuk. A kapott keveréket
10 leszűrjük. A szűrőlepenyt vákuumban megszáritjuk, így 5,2 g cím szerinti terméket állítunk elő világos sárga szilárd anyag formájában 93 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 171-173 °C. A terméket tömegspektrometriával és NMR analízissel azonosítjuk.

2. Példa

15 5-Fluor-3-(4-piridinilmetil)-1H-indol előállítása (2. reakcióvázlat)

3,36 g (13,9 mmól) (5-fluor-1H-indol-3-il)-piridin-4-il-metanol metilén-kloriddal készült szuszpenzióját szobahőmérsékleten 2,48 ml (15,5 mmól) trietilszilánnal, majd 11,9 ml (155 mmól) trifluorecetsavval kezeljük, 1 éjszakán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz telített nátrium-klorid-oldatot adunk pH 9 érték-
20 nél magasabb kémhatás eléréseig, majd metilénkloriddal extraháljuk. Az összeöntött extraktumokat egymás után vízzel és sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen 95/5 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel, így 2,5 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában 80 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 141-142 °C [irodalmi olvadáspont adat 149 °C, Malleron és munkatársai: J.
25 Med. Chem. 36, 1194 (1993)].

3. Példa

5-Fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol előállítása (3. reakcióvázlat)

4,50 g (20 mmól) 5-fluor-3-(4-piridinilmetil)-1H-indol és 0,50 g (2,2 mmól) PtO₂ etanollal és ecetsavval készült keverékét szobahőmérsékleten 45 psi nyomáson hidrogé-
30 nezzük 48 órán át. A katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk, a visszamaradó anyagot vízben felvesszük, 1N nátrium-hidroxid-oldattal pH 11 értékig lúgosítjuk és 3/1 arányú metilén-klorid/izopropil-alkohol eleggyel extraháljuk. Az összeöntött extraktu-



mokat nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk, így rózsaszínű szilárd anyagot kapunk.

A szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 4,0 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában 86 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 155-157 °C [irodalmi olvadáspont adat: 163 °C, Malleron és munkatársai: J. Med. Chem., 36, 1194 (1993)].

4. Példa

terc-Butil-4-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát előállítása (4. reakcióvázlat)

1,0 g (4,3 mmól) 5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol és 0.94 g (4,3 mmól) di(terc-butil)-dikarbonát 1N nátrium-hidroxiddal és dioxánnal készült oldatát nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, a reakciót vízzel leállítjuk, és a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A képződő maradékot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen 2/8 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, így 1,4 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 144-145 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

5. Példa

terc-Butil-4-[(5-fluor-1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidin-karboxilát előállítása (5. reakcióvázlat)

665 mg (2,0 mmól) 4-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben részletekben 120 mg (3,0 mmól) nátrium-hidridet adunk 60 %-os ásványolajos szuszpenzióban, nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 0,5 órán át keverjük, 0,38 ml (3,0 mmól) benzolszulfonil-kloriddal kezeljük, nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, a reakciót vízzel és hígított etil-acetáttal leállítjuk. A képződő fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, 2/8 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, így 740 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 155-157 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

6. Példa**5-Fluor-1-fenilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-hidroklorid előállítása (6. reakcióvázlat)**

637 mg (1,35 mmól) terc-butil-4-{[5-fluor-1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát metanollal és 7,0 ml 1 mol/l-es dietil-éteres sósavoldattal készült oldatát 18 órán át nitrogén légtérben visszafolyató hűtő alatt forraljuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot éterrel hígítjuk és szűrjük. A szűrőlepenyt vákuumban megszáritjuk, így 500 mg cím szerinti vegyület állítunk elő nyersfehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 233-235 °C (bomlik). A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

7. Példa**4-{{[5-Fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-1-il]szulfonil}-anilin előállítása (7. reakcióvázlat)**

332 mg (1,0 mmól) terc-butil-4-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát tetrahidrofuránnal készült oldatához nitrogén légtérben szobahőmérsékleten keverés közben 1,1 ml (1,1 mmól) 1 mol/l koncentrációjú tetrahidrofurános kálium-terc-butilátot adunk, 0,5 órán át keverjük, 234 mg (1,0 mmól) N-acetilszulfonil-kloriddal kezeljük, 18 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A képződő maradékot metanollal, majd 2 ml 1N sósavoldattal kezeljük, visszafolyató hűtő alatt forraljuk 3 órán át, lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot izopropanolban oldjuk, 1N nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük pH 9-nél magasabb kémhatás eléréséig és szűrjük. A szűrőlepenyt vízzel mossuk és vákuumban megszáritjuk, így 170 mg cím szerinti vegyület állítunk elő nyersfehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 162-164 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

8. Példa**1-[2,6-Diklórfenil)szulfonil]-5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-hidroklorid előállítása (8. reakcióvázlat)**

332 mg (1,0 mmól) terc-butil-4-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát tetrahidrofuránnal készült oldatát nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 1,1 ml (1,1 mól) 1 mol/l koncentrációjú tetrahidrofurános kálium-terc-butiláttal kezeljük, 0,5 órán át keverjük, 246 mg (1,0 mmól) 2,6-diklórbenzolszulfonil-kloriddal kezeljük, 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a reakciót vízzel leállítjuk és a reakció-

elegyet etil-acetáttal hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot 2 ml 1N metanolos sósavoldattal kezeljük, visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk, lehűtjük és leszűrjük. A szűrőlepenyt etil-acetáttal mossuk és megszáritjuk, így 338 mg cím szerinti
 5 terméket állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 288-290 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

9. Példa

1-[3,4-Diklór-2-tienil)szulfonil]-5-fluoro-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-hidroklorid előállítása (9. reakcióvázlat)

10 332 mg (1,0 mmól) terc-butil-4-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-1-piperidinkarboxilát tetrahydrofuránnal készült oldatát keverés közben nitrogén légterben szobahőmérsékleten 1,1 ml (1,1 mmól) 1 mol/l koncentrációjú tetrahydrofurános kálium-terc-butiláttal kezeljük, 0,5 órán át keverjük, 252 mg (1,0 mmól) 3,4-diklórtien-2-il)szulfonil-kloriddal kezeljük, szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, a reakciót víz-
 15 zel leállítjuk, a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot metanollal, majd 2 ml 1N sósavoldattal kezeljük, 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, lehűtjük és szűrjük. A szűrőlepenyt etil-acetáttal mossuk és megszáritjuk, így 327 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő nyersfehér szilárd anyag formájában,
 20 olvadáspontja 205-207 °C. NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

10. Példa

5-Fluor-1-(2-naftilszulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-hidroklorid (10. reakcióvázlat)

A 9. példában ismertetettel lényegében azonos eljárás alkalmazásával és naftalin-
 25 -szulfonil-klorid helyettesítésével 346 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 295-297 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

11. Példa

(5-Fluor-1H-indol-3-il)-(3-piridinil)metanol előállítása (11. reakcióvázlat)

30 4 g (30 mmól) 5-fluorindol metanolos oldatát keverés közben 2,79 ml (30 mmól) 3-piridin-karboxaldehiddel kezeljük, 0 °C-ra hűtjük, 3,25 ml 50 %-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, 0 °C-on 1 órán át keverjük, szobahőmérsékletre melegítjük, 3 órán át

keverjük, vízzel kezeljük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat összeöntjük, nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal kezeljük és szűrjük. A szűrletet tovább koncentrálnak és szűrjük. A szűrőlepleányeket összeöntjük és megszárítjuk, így 5,2 g cím szerinti vegyületet állítunk elő halvány narancsszínű szilárd anyag formájában 73 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 131-133 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

12. Példa

5-Fluor-3-(3-piridinilmetil)-1H-indol előállítás (12. reakcióvázlat)

5,00 g (21 mmól) (5-fluor-1H-indol-3-il)-piridin-3-il-metanol metilén-kloirddal készült szuszpenzióját 3,70 ml (23 mmól) trietilszilánnal és trifluorecetsavval kezeljük, szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A képződő maradékot 2,5N nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat összeöntjük, nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. Ezt a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiával tisztítjuk 50 %-os etil-acetát/metilén-klorid elegy alkalmazásával, így 3,24 g cím szerinti vegyületet állítunk elő halvány narancsszínű szilárd anyag formájában 68 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 109-112 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

13. Példa

3-[(1-Benzil-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinil)metil]-5-fluor-1H-indol

1,2 g (5,3 mmól) 5-fluor-3-piridin-3-il-1H-indol metil-etil-ketonnal készült oldatát 4,32 ml (35,4 mmól) benzil-bromiddal kezeljük, 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, lehűtjük és dekantáljuk. A képződő olajat éterrel összekeverjük a benzil-bromid maradékának eltávolítása céljából, majd dekantáljuk. A visszamaradó anyagot metanolban oldjuk, 0 °C-ra hűtjük, 670 mg nátrium-bórhidrid szemcsékkel kezeljük, 0 °C-on 1 órán át keverjük, a reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk, és a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vizes oldatot metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat összeöntjük, nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A képződő sárga színű habszerű maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk 40 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával, így 730 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő halványsárga szilárd anyag formájában 43 %-os kitermeléssel,

olvadáspontja 133-136 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

14. Példa

5-Fluor-3-(1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinilmetil)-1H-indol előállítása (14. reakcióvázlat)

500 mg (1,57 mmól) 3-[(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinil)metil]-5-fluor-1H-indol diklórmétánnal készült oldatát 0,51 ml (4,7 mmól) klóretil-klórformiáttal kezeljük, 80 °C-on 4,5 órán át keverjük, lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot metanollal kezeljük, 1 éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiával tisztítjuk 10 %-os metanol/metilén-klorid+ammónium-hidroxid elegy alkalmazásával, így 240 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő halványsárga szilárd anyag formájában 66 %-os kitermeléssel, olvadáspontja 145 °C (bomlik), NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

15. Példa

terc-Butil-5-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinkarboxilát előállítása (15. reakcióvázlat)

0,53 g (2,3 mmól) 5-fluor-3-(1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinilmetil)-1H-indol és 0,55 g (2,5 mmól) di(terc-butyl)-dikarbonát 2,5 ml 1N nátrium-hidroxid-oldattal és dioxánnal készült keverékét nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, a reakciót vízzel és hígított etil-acetáttal leállítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen 3/7 arányú etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával, így 0,46 g cím szerinti vegyületet állítunk elő sárga hab formájában, olvadáspontja 78-80 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

16. Példa

terc-Butil-5-[(5-fluor-1-(fenil-szulfonil)-1H-indol-3-il)metil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinkarboxilát előállítása (16. reakcióvázlat)

430 mg (1,30 mmól) terc-butyl-5-[(5-fluor-1H-indol-3-il)metil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinkarboxilát tetrahidrofuránnal készült oldatát keverés közben részletekben nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 78 mg (1,95 mmól) nátrium-hidriddel kezeljük 60 %-

os ásványolajos szuszpenzióban, 0,5 órán át keverjük, 0,25 ml (1,95 mmól) benzolszulfonil-kloriddal kezeljük nitrogén légtérben szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, a reakciót jeges vízzel leállítjuk és a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött extraktumokat és a szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk szilikagélen 1/9 arányú etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával, így 350 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő sárga szilárd anyag formájában, olvadáspontja 63-65 °C. A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

10 17. Példa

5-Fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinilmetil)-1H-indol-hidroklorid előállítása (17. reakcióvázlat)

320 mg (0,68 mól) terc-butil-5-{{5-fluor-1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il}metil}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinkarboxilát metanollal és 1,0 ml 1 mol/l koncentrációjú dietil-éteres sósavoldattal készült oldatát visszafolyató hűtő alatt nitrogén légtérben 18 órán át forraljuk, lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot éterrel kezeljük és leszűrjük. A szűrőlepenyt vákuumban megszáritjuk, így 211 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő barna szilárd anyag formájában, olvadáspontja 96 °C (bomlik). A terméket NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk.

20 18-28. Példa

1-Arilszulfonil-helyettesített-3-[(4-piperidinil)metil]indol-hidroklorid előállítása (18. reakcióvázlat)

A fent ismertetettel lényegében azonos eljárás alkalmazásával és a megfelelő indol-szubsztrátum és arilszulfonil-klorid használatával állítjuk elő az I. táblázatban felsorolt vegyületeket és NMR eljárással és tömegspektrum analízissel azonosítjuk őket.

I. Táblázat

(Ic) általános képletű vegyület

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	olvadáspont (°C)
18	H	5-F	3,4-dimetoxifenil	246 dec
19	H	5-F	4-benzonitril	249 dec
20	H	5-F	kinolin-8-il	245 dec



5	21	6 - F	H	fenil	>250 dec
	22	6 - F	H	1-naftil	265 dec
	23	6 - F	H	3,4-dimetoxifenil	218-220 dec
	24	6 - F	H	2-klórifenil	249-251 dec
	25	6 - F	H	5-klórtien-2-il	227-229 dec
	26	6 - F	H	2-fluorfenil	206-208 dec
	27	6 - F	H	3-fluorfenil	240 dec
	28	6 - F	H	4-aminofenil	198-200

10 dec = bomlik

21. Példa

A vizsgálati vegyületek 5-HT₆ affinitásának összehasonlító vizsgálata

A vizsgálati vegyületek szerotonin 5-HT₆ receptorral szemben mutatott affinitását az alábbiak szerint vizsgáljuk. Humán klónozott 5-HT₆ receptorokat expresszáló tenyésztett Hela sejteket összegyűjtünk és a tenyésztő közeg eltávolítása céljából kis sebességen (1000 x g) 10,0 percig centrifugáljuk. Az összegyűjtött sejteket fél térfogat friss fiziológiás foszfáttal pufferelt sóoldatban szuszpendáljuk és ugyanezen sebességgel újra centrifugáljuk. Ezt a műveletet megismételjük. Az összegyűjtött sejteket ezután 10 térfogat 50 µmol/l koncentrációjú trisz.HCl oldattal (pH 7,4) és 0,5 mmol/l koncentrációjú EDTA-oldattal homogenizáljuk. A homogenizátumot 40 000 x g értéken centrifugáljuk 30,0 percig és a felülúszót összegyűjtjük. A kapott csapadékot 10 térfogat trisz.HCl pufferrel újraszuszpendáljuk és ugyanezen sebességgel újra centrifugáljuk. A kapott csapadékot kis térfogat trisz.HCl pufferrel szuszpendáljuk, és a szövet fehérjetartalmat 10-25 µl térfogatú alikvot mennyiségekben meghatározzuk. A fehérje meghatározáshoz standardként marhaszérum albumint használunk, amelyet Lowry és munkatársai szerinti eljárással végzünk [J. Biol. Chem. 193-265 (1951)]. A szuszpendált sejtmembránok térfogatát 1,0 mg/ml szövet protein koncentrációjú szuszpenzió előállításának megfelelően állítjuk be. Az előállított membrán szuszpenziót (10-szer koncentrált) 1,0 ml térfogatú alikvot mennyiségekben tároljuk -70 °C-on az ezt követő kötési vizsgálatokban történő felhasználásig.

A kötődési vizsgálatokat 96 mérőhelyes mikrotiter tálcán végezzük összesen 200 µl térfogatban. Mindegyik mérőhelyhez a következő keveréket adjuk: 80,0 µl



inkubálópuffer, amelyet 50 mmol/l trisz.HCl pufferből (pH 7,4) állítunk elő, ez a következőket tartalmazza: 10,0 mmol/l magnézium-klorid és 0,5 mmol EDTA és 20 µl [³H]LSD (S.A., 86,0 Ci/mmol, beszerezhető: Amersham Life Science), koncentrációja 3,0 nmol/l. A [³H]LSD K_D disszociációs állandója a humán szerotonin 5-HT₆ receptorra nézve 2,9 nmol/l, amelyet növekvő [³H]LSD koncentrációnál bekövetkező telítési kötődéssel határozzuk meg. A reakciót 100,0 µl szövet szuszpenzió végső hozzáadásával indítunk meg. A nem specifikus kötődést 10,0 µmol/l metiotepin jelenlétében mérjük meg. A vizsgálati vegyületeket 20,0 µl térfogatban adagoljuk.

A reakciót szobahőmérsékleten 120 percig sötétben hagyjuk végbemenni, ekkor a kötött ligandum receptor komplexet egy Packard Filtermate® 196 Harvester-rel ellátott 96 mérőhelyes unifilteren leszűrjük. A szűrőkorongon visszamaradó kötött komplexet levegőn hagyjuk megszáradni és radioaktivitását egy hatszoros fénytöbbszöröző detektorral ellátott Packard TopCount®-vel megmérjük, miután minden sekély mérőhelyhez 40,0 µl Microscint®-20 szcintillánst adunk. Az unifilter tálcát hővel lezárjuk, és Packard TopCount®-ben megszámláljuk 31,0 %-os trícium hatékonysággal.

Az 5-HT₆ receptorhoz való specifikus kötődést úgy határozzuk meg, hogy a teljes kötött radioaktivitásból kivonjuk a 10,0 µmol/l jelzetlen metiotepin jelenlétében kötött mennyiséget. A vizsgálati vegyületek különböző koncentrációjának jelenlétében való kötődést a vizsgálati vegyület távollétében mért specifikus kötődés %-os mennyiségében fejezzük ki. Az eredményeket kötött log %-ban ábrázoljuk a vizsgálati vegyület koncentrációja logaritmusának függvényében. Az adatpontok nem lineáris regressziós analízist Prism® programmal ellátott komputerrel végezzük, amely a vizsgálati vegyületek mind IC₅₀, mind K_i értékeit 95 %-os biztonsági határon belül szolgáltatja. Az adatpontok lineáris regressziós vonalát ábrázoljuk, amelyből az alábbi egyenlet alapján meghatározzuk az IC₅₀ értéket és a K_i értéket:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

ahol L jelentése a használt radioaktív ligandum koncentrációja és K_D jelentése a receptor ligandumának disszociációs állandója, mindkettő nmol/l egységben kifejezve.

Ezen vizsgálat alkalmazásával az alábbi K_i értékeket határoztuk meg, és összehasonlítottuk olyan reprezentatív vegyületek esetében meghatározott értékekkel, amelyekről ismert, hogy kötődnek az 5-HT₆ receptorhoz. Az adatokat a II. táblázatban mutatjuk be.

II. Táblázat

	Vizsgálati vegyület (példa száma)	5-HT ₆ kötés K_i értéke (nmol/l)
5	6	12.0
	7	1.0
	10	13.0
	18	8.0
	19	162.0
10	20	2.0
	21	13.0
	22	24.0
	23	19.0
	24	13.0
	25	18.0
	26	17.0
15	27	29.0
	28	3.0
Összehasonlító példák		5-HT ₆ kötés K_i értéke
20	klozapin	6.0
	loxapin	41.4
	brómkríptin	23.0
	metiotepin	8.3
	mianszerin	44.2
25	olanzepin	19.5

A II. táblázatban bemutatott adatokból látható, hogy a találmányunk szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak az 5-HT₆ receptorok iránt.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben

Q jelentése $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, vagy $-\text{CH}_2-$ képletű csoport, $-\text{CON}(\text{R}_{24})-$ vagy $-\text{CSN}(\text{R}_{25})-$ általános képletű csoport;

W jelentése nitrogénatom vagy CR_7 általános képletű csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy CR_9 általános képletű csoport;

Y jelentése $-\text{N}(\text{R})-$ vagy $-\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{29})-$ általános képletű csoport;

Z jelentése $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ vagy $-\text{C}(\text{R}_{11}\text{R}_{30})-$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése $-\text{N}(\text{R})-$ általános képletű csoport, akkor Z jelentése szükségképpen $-\text{C}(\text{R}_{11}\text{R}_{30})-$ általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy az Y és Z helyettesítők legalább egyike szükségképpen $-\text{N}(\text{R})-$ vagy $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ általános képletű csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

R és R_{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-\text{CN}(\text{R}_{26})-\text{N}(\text{R}_{27}\text{R}_{28})-$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R_1 , R_2 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, cianocsoport, $-\text{OCO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{CON}(\text{R}_{22}\text{R}_{23})-$, $-\text{CN}(\text{R}_{14})-\text{N}(\text{R}_{15}\text{R}_{16})$, $-\text{SO}_m\text{R}_{17}$, $-\text{N}(\text{R}_{18}\text{R}_{19})$ vagy $-\text{OR}_{20}$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

m értéke 0, 1 vagy 2;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogénalkilcsoport vagy

R_3 és R_4 a hozzájuk kapcsolódó atommal karbonilcsoportot képez;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

R₈ jelentése adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R₁₀, R₁₁, R₂₉ és R₃₀ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₁₂, R₁₃ és R₁₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₈, R₁₉, R₂₆, R₂₇ és R₂₈ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₂₀, R₂₂ és R₂₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₂₄ és R₂₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített; és szaggatott vonal jelentése egyesítés vagy kettőskötés;

továbbá a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében n értéke 1.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Q jelentése -SO₂- vagy -C(O)- képletű csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében a szaggatott vonal jelentése egyesítés.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében X jelentése CR₉.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R₉ jelentése hidrogénatom.



8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Y jelentése $-C(R_{10}R_{29})-$ általános képletű csoport.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Z jelentése $-N(R_{21})-$ általános képletű csoport.

5 10. A 9. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R_{21} jelentése hidrogénatom.

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Y jelentése $-N(R)-$ általános képletű csoport és Z jelentése $-CH_2-$ képletű csoport.

10 12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R_8 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport; amely aril- és heteroarilcsoportok adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítővel, mégpedig nitro-, ciano-, tiocianáto-, cianáto-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogénalkoxi-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, formil-, (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-, karbamoil-, (1-6 szénatomos alkil)-amido-, fenil-, fenoxi-, benzil-, benziloxi-, heteroaril-, cikloheteroaril- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal vannak helyettesítve.

20 13. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében X jelentése $-C(R_9)-$ általános képletű csoport, Y jelentése $-C(R_{10}R_{29})-$ általános képletű csoport, Z jelentése $-N(R_{21})-$ általános képletű csoport, R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom és a szaggatott vonal jelentése egyeskötés.

25 14. A 12. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Q jelentése $-SO_2$ képletű csoport, R_{21} jelentése hidrogénatom, R_8 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport és a szaggatott vonal jelentése egyeskötés.

15. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Q jelentése $-SO_2$ képletű csoport, R_{21} jelentése hidrogénatom, R_8 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport és a szaggatott vonal jelentése egyeskötés.

30 16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül a következők:
5-fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
5-fluor-1-(fenilszulfonil)-3-(1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinilmetil)-1H-indol;

- 4-{{5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}anilin;
 1-[(2,6-diklórfenil)sulfonil]-5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 1-[(3,4-diklór-2-tienil)sulfonil]-5-fluor-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 5-fluor-1-(1-naftilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 5 1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-fluor-3-(piperidinil-4-ilmetil)-1H-indol;
 4-{{5-fluor-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}benzonitril;
 8-{{5-fluor-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}kinolin;
 1-(fenilsulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 1-(1-naftilsulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 10 4-{{3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il}szulfonil}-fenil-amin;
 1-[(3,4-diklórtien-2-il)sulfonil]-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol;
 1-(fenilsulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 1-(1-naftilsulfonil)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 4-{{3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}szulfonil}fenil-amin;
 15 1-[(3,4-diklórtien-2-il)sulfonil]-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin;
 6-fluor-1-(fenilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(1-naftilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(3,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(2-klórfenilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 20 6-fluor-1-(5-klórtien-2-ilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(2-fluorfenilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;
 6-fluor-1-(3-fluorfenilsulfonil)-3-(4-piperidinilmetil)-1H-indol;

továbbá fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

17. Eljárás 5-HT₆ receptorral kapcsolatos vagy ezáltal érintett központi idegrend-
 25 szer kezelésére ilyen kezelésre szoruló betegnél, **azzal jellemezve**, hogy a betegnek egy,
 az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy
 sztereoizomere vagy gyógyászatilag elfogadható sója gyógyászatilag hatásos mennyisé-
 gét adjuk be.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy rendellenességgként
 30 hangulatbeli rendellenességet, motoros rendellenességet vagy felismerési rendellenessé-
 get kezelünk.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy rendellenességként szorongást vagy depressziót kezelünk.

20. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy rendellenességként skizofréniát kezelünk.

5 21. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy rendellenességként figyelemhiányos rendellenességet vagy memóriavesztést kezelünk.

22. A 17. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy alkohol- vagy kábítószerelvonás által okozott rendellenességet kezelünk.

10 23. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy segédanyagot és egy, az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza.

24. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

15 a) egy (IVb) általános képletű vegyületet, a képletben W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ és R₆ jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy megfelelő R₈-Q általános képletű csoportot tartalmazó szulfonilező, acilező, karbamoilező, tiokarbamoilező vagy alkilezőszerrel, ahol R₈ jelentése a fent meghatározott és Q jelentése -SO₂-, -C(O)-, vagy -CH₂- képletű csoport, -CON(R₂₄)- vagy -CSN(R₂₅)- általános képletű csoport, reagáltatunk, amely reagensek reaktív helyükön és/vagy reaktív szubsztituens csoportjukon kívánt esetben védettek, és bármelyik védőcsoportot eltávolítjuk, így állítjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületet; vagy

20 b) egy olyan (I') általános képletű vegyületről, amelynek képletében n, Q, W, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ és R₈ jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és Y' és Z' helyettesítők közül az egyik jelentése -N(G)- általános képletű csoport, ahol G jelentése védőcsoport, védőcsoportját eltávolítjuk, így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében Y vagy Z jelentése --NH- képletű csoport, vagy

25 c) egy, az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R vagy R₂₁ jelentése hidrogénatom, egy R-L vagy R₂₁-L általános képletű alkilezőszerrel, utóbbi képletben L jelentése távozó csoport, például halogénatom, és R és R₂₁ jelentése a fent meghatározott, azzal a megkötés-

30

sel, hogy hidrogénatomtól eltérő, alkilezünk, így a megfelelő (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő; vagy

d) egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amely egy reaktív helyettesítő csoportot tartalmaz, egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át; vagy

5 e) egy (I) általános képletű alapvegyületet egy savaddíciós sójává alakítjuk át vagy sójából felszabadítjuk.

25. Eljárás (Ia') általános képletű vegyület, a képletben

W jelentése nitrogénatom vagy CR_7 általános képletű csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy CR_9 általános képletű csoport;

10 R_1 , R_2 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, cianocsoport, $-OCO_2R_{12}$, $-CO_2R_{13}$, $-CON(R_{22}R_{23})-$, $-CN(R_{14})-N(R_{15}R_{16})$, $-SO_mR_{17}$, $-N(R_{18}R_{19})$ vagy $-OR_{20}$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, aril- vagy

15 heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

m értéke 0, 1 vagy 2;

R_7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített;

20 R_8 jelentése adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R_{12} , R_{13} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy

25 heteroarilcsoport;

R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} , R_{19} , R_{26} , R_{27} és R_{28} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_{21} jelentése hidrogénatom, $-CN(R_{26})-N(R_{27}R_{28})$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, cikloheteroalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített,

30

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IVa) általános képletű vegyületet, amelynek képletében G jelentése védőcsoport és W, X, R_1 és R_2 jelentése a fent meghatározott,



- egy R_8SO_2Cl általános képletű arilszulfonil-származékkal, amelynek képletében R_8 jelentése a fent meghatározott, reagáltatunk egy bázis jelenlétében, így állítjuk elő az (Va) általános képletű köztiterméket; az (Va) általános képletű vegyület védőcsoportját egy sav jelenlétében lehasítjuk, így állítjuk elő az (Ia') általános képletű vegyületet,
- 5 amelynek képletében R_{21} jelentése hidrogénatom, és adott esetben ezen (Va) általános képletű vegyületet egy R_{21} -Hal általános képletű alkilezőszerrel, amelynek képletében Hal jelentése klór-, jód- vagy brómatom és R_{21} jelentése hidrogénatomtól eltérő, reagáltatjuk.

10

A meghatalmazott:

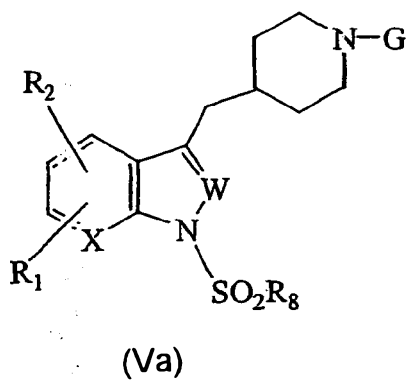
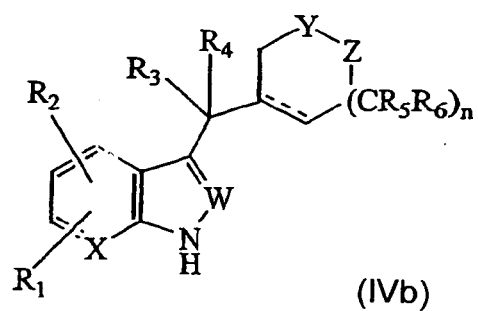
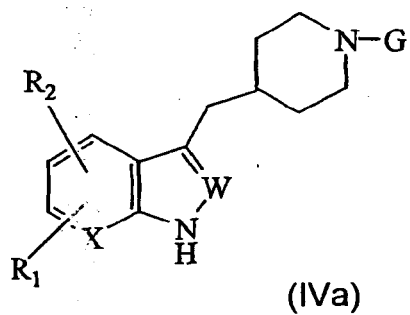
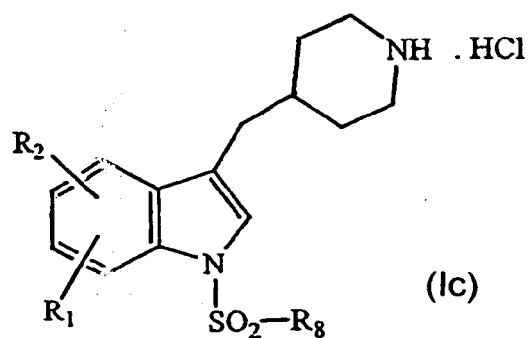
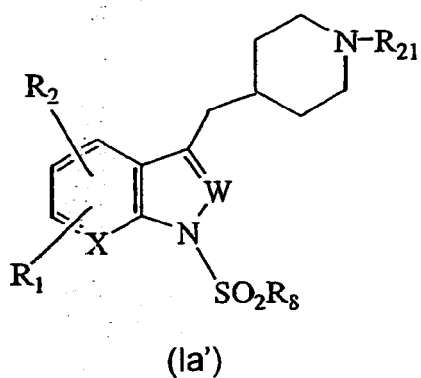
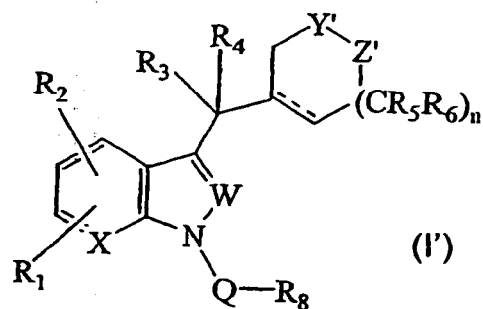
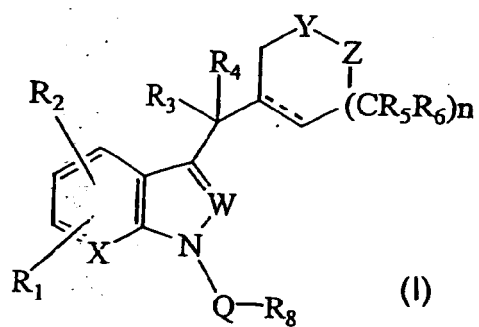

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

47.
 Dr. Fehérvári Flóra
 szabadalmi ügyvivő

8 oldal nyitva

2004.04.16.
 TK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY





(a)



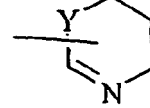
(b)



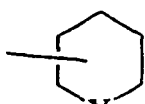
(c)



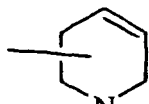
(d)



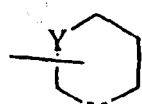
(e)



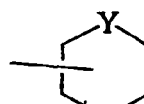
(f)



(g)



(h)

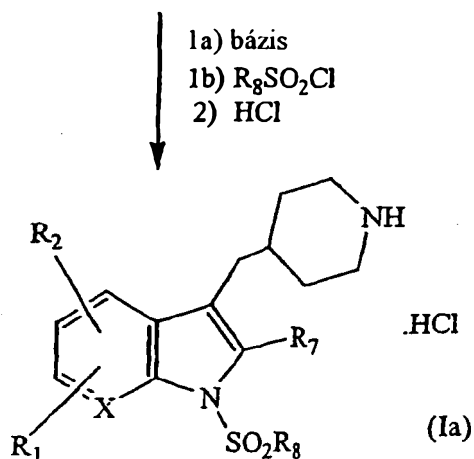
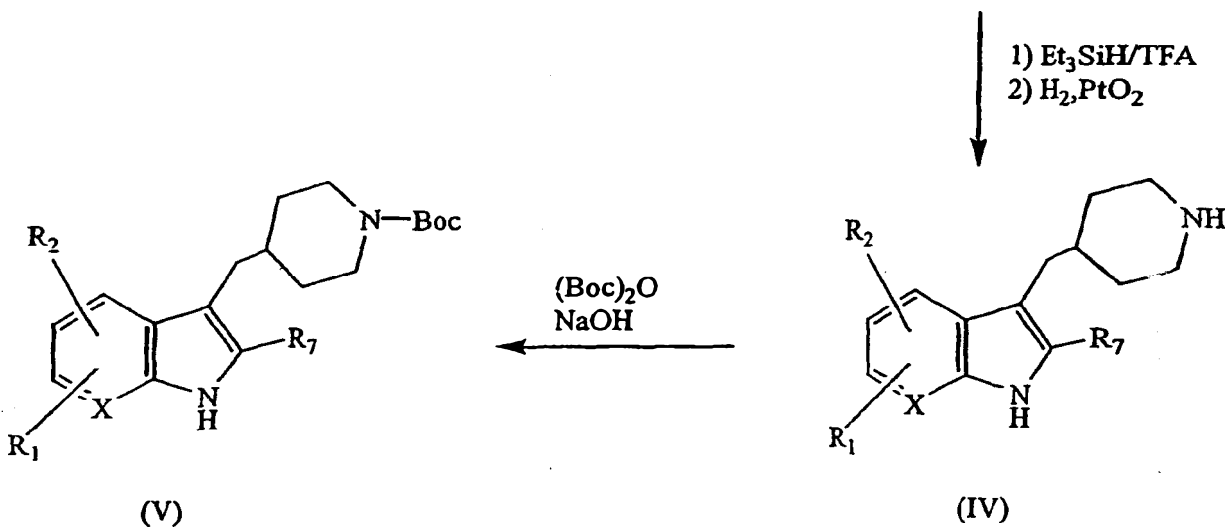
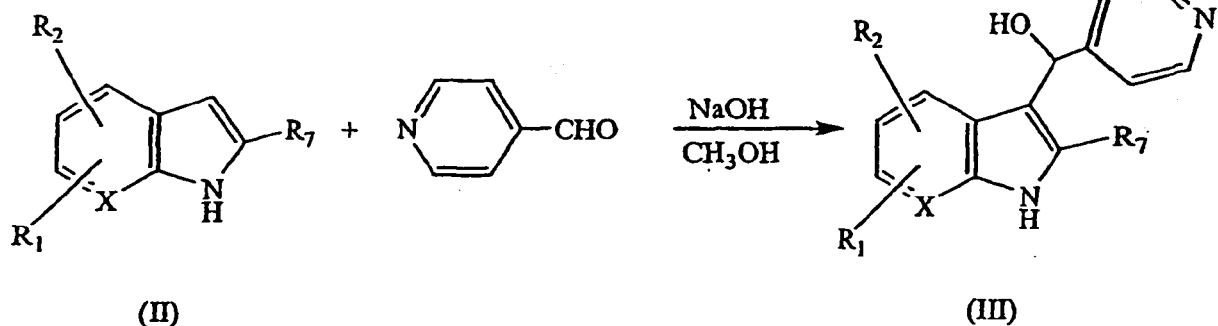


(i)



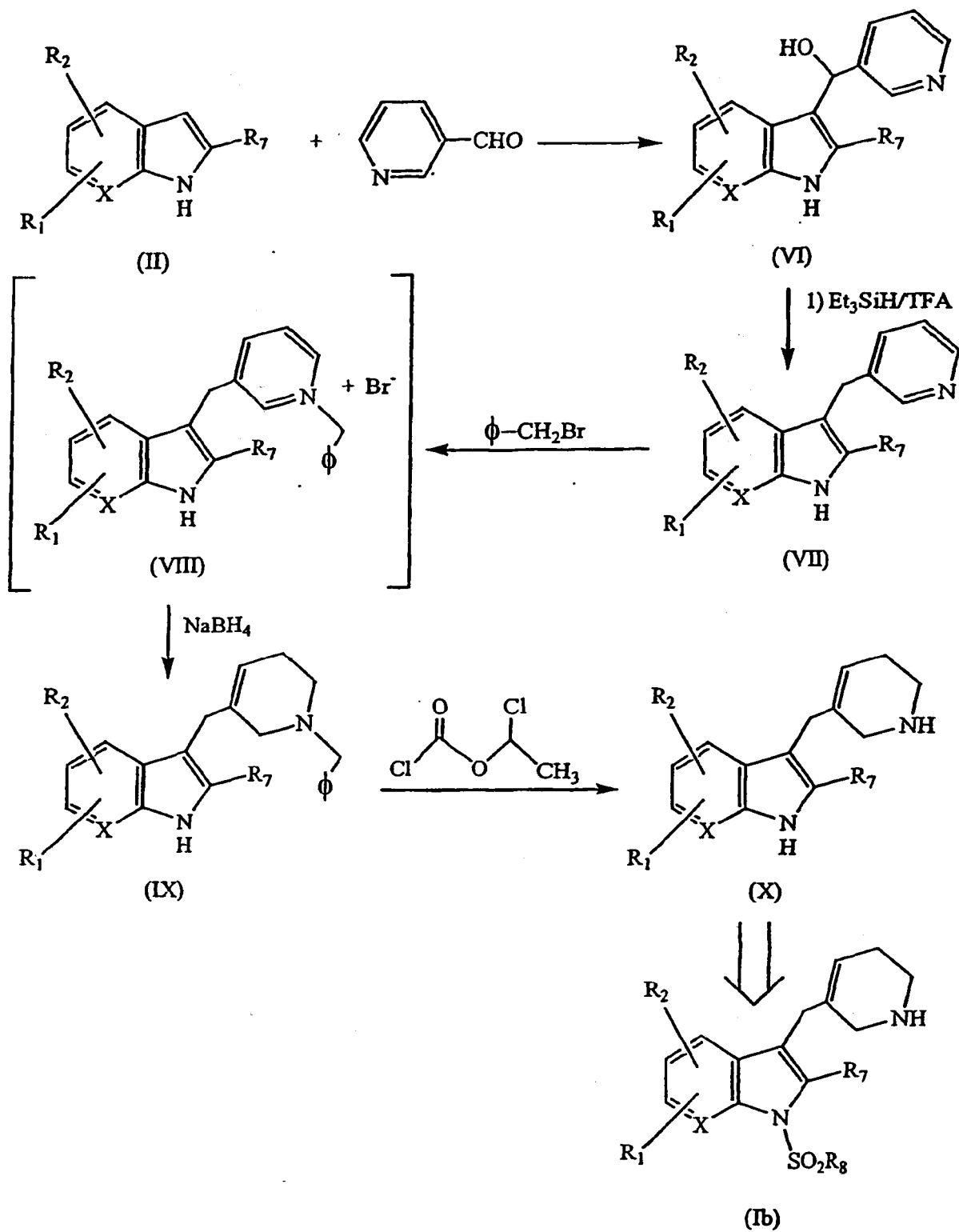
(j)

I. reakcióvázlat

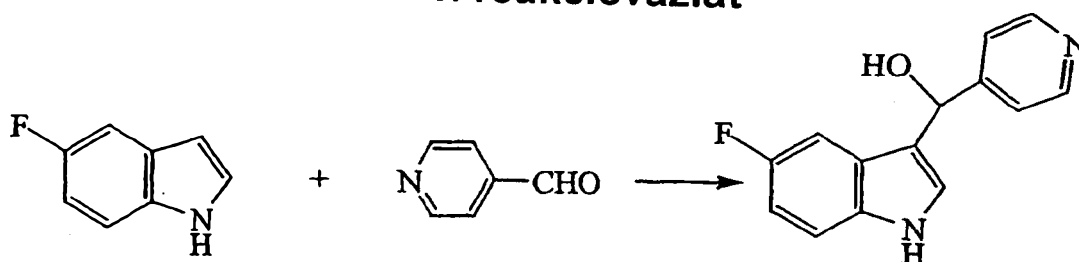


II. reakcióvázlat

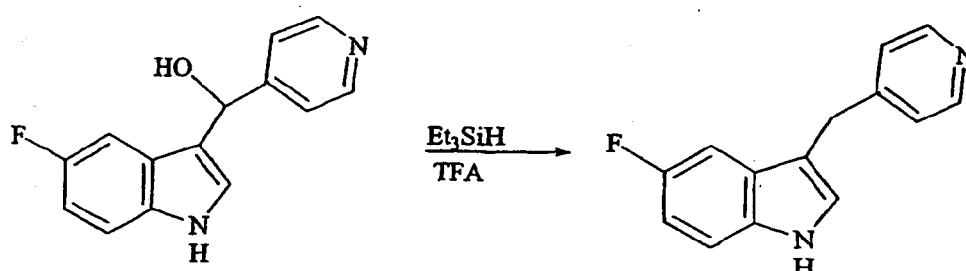
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



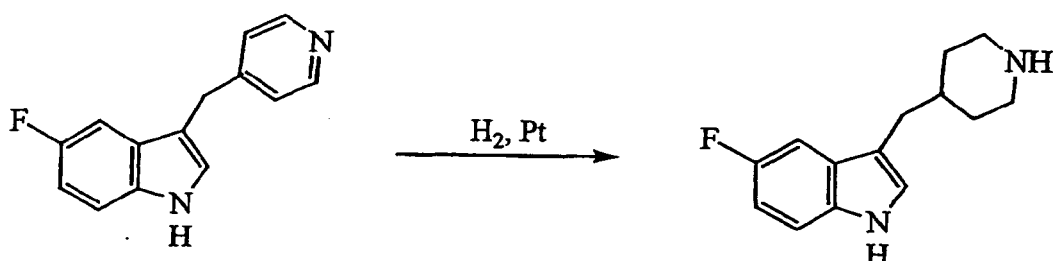
1. reakcióvázlat



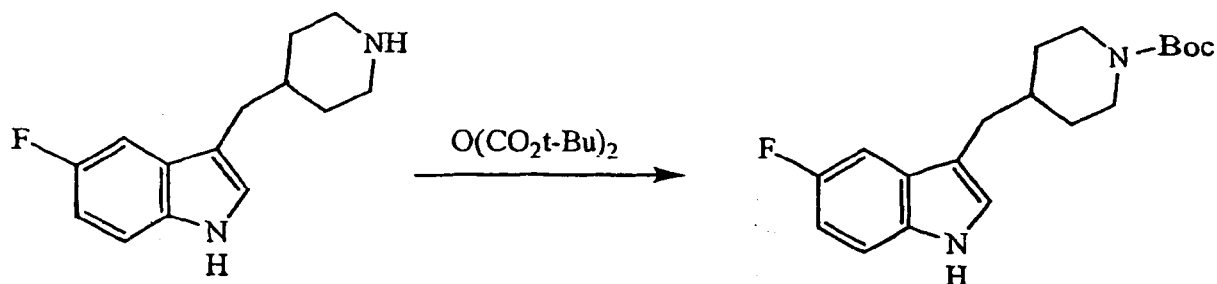
2. reakcióvázlat



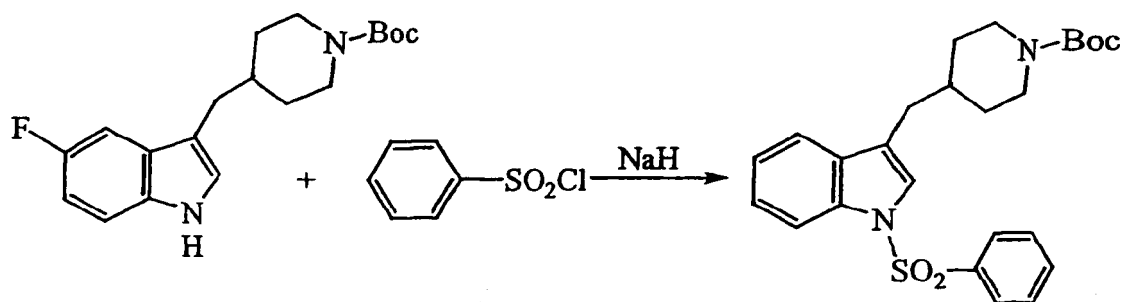
3. reakcióvázlat



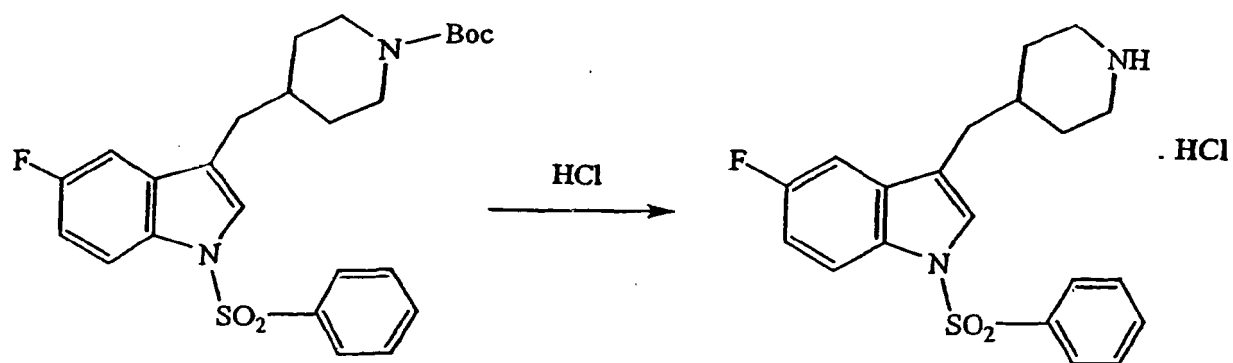
4. reakcióvázlat



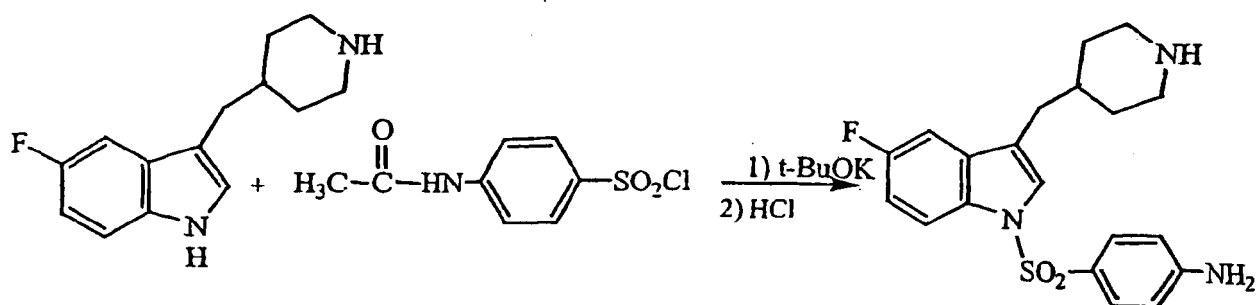
5. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. reakcióvázlat

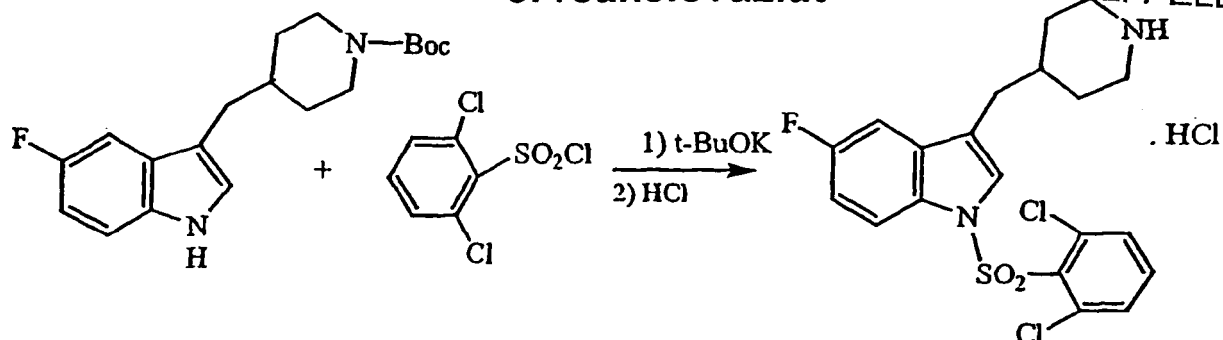


7. reakcióvázlat

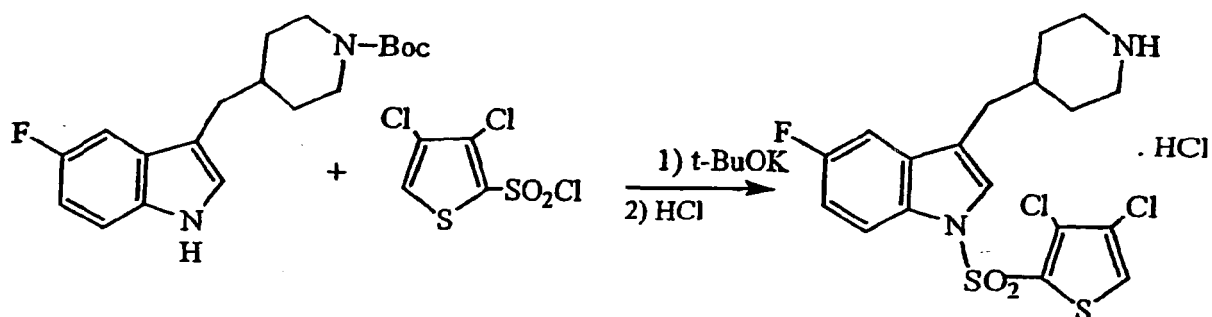


8. reakcióvázlat

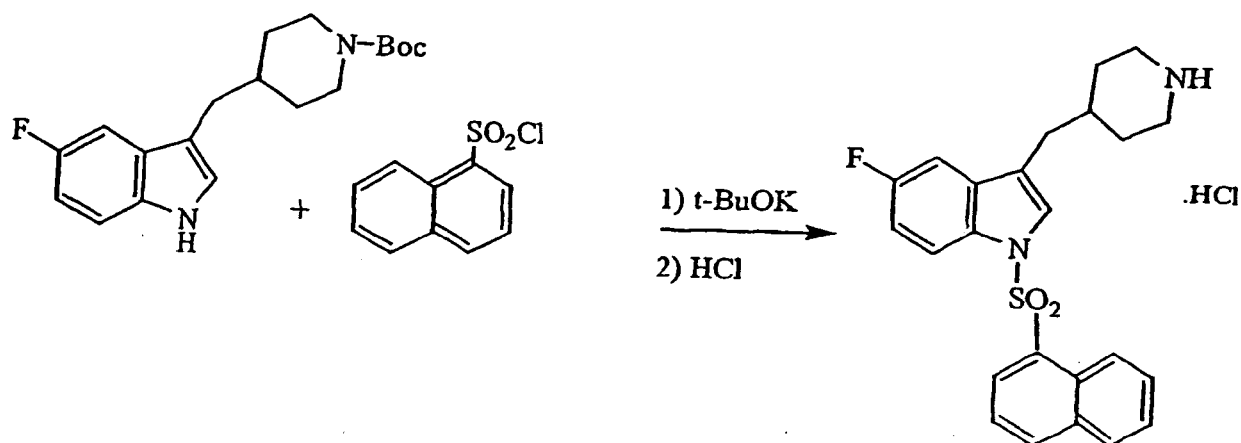
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



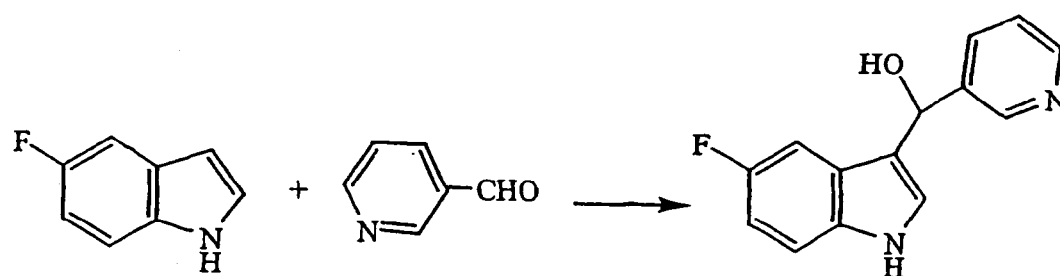
9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

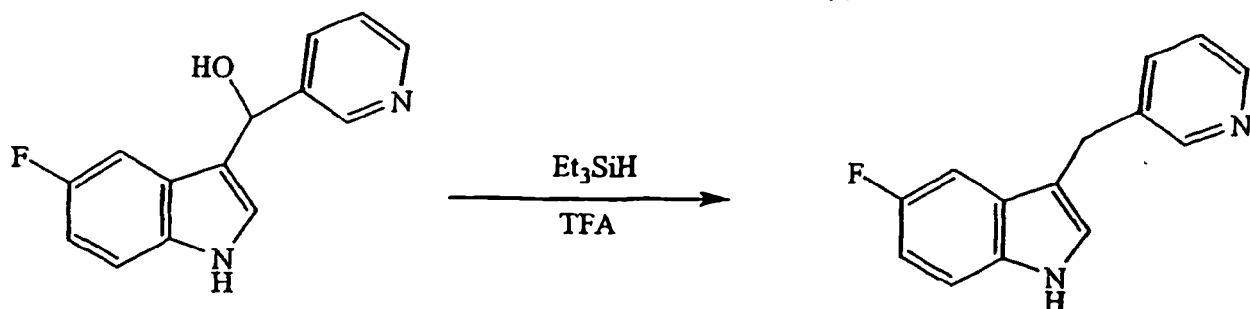


11. reakcióvázlat

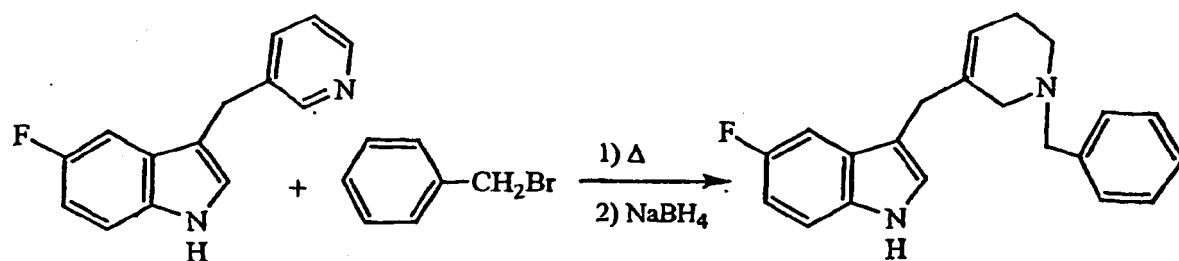


12. reakcióvázlat

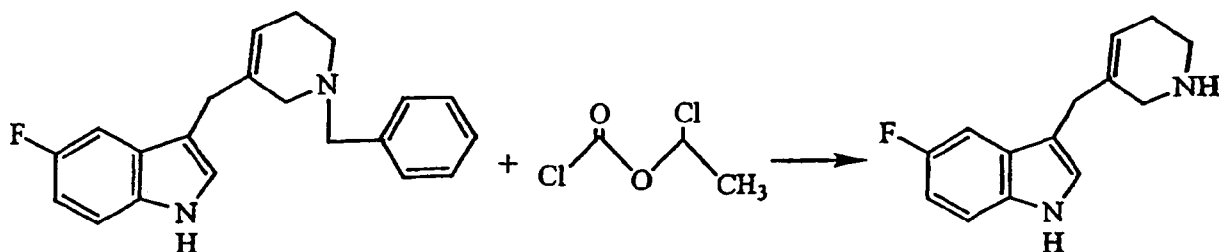
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



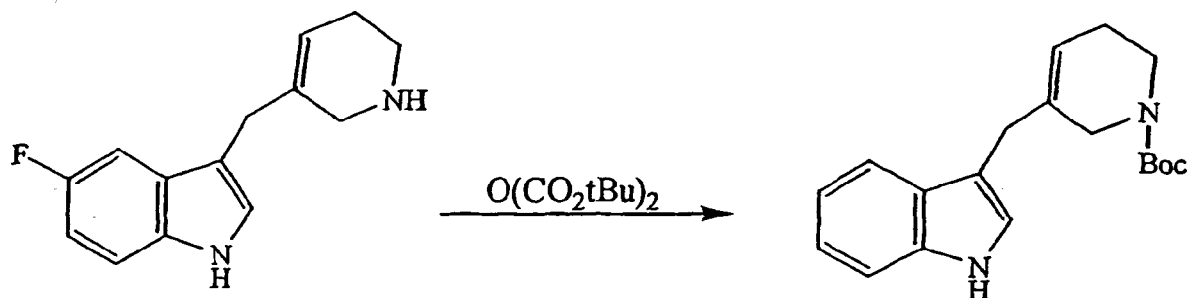
13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat

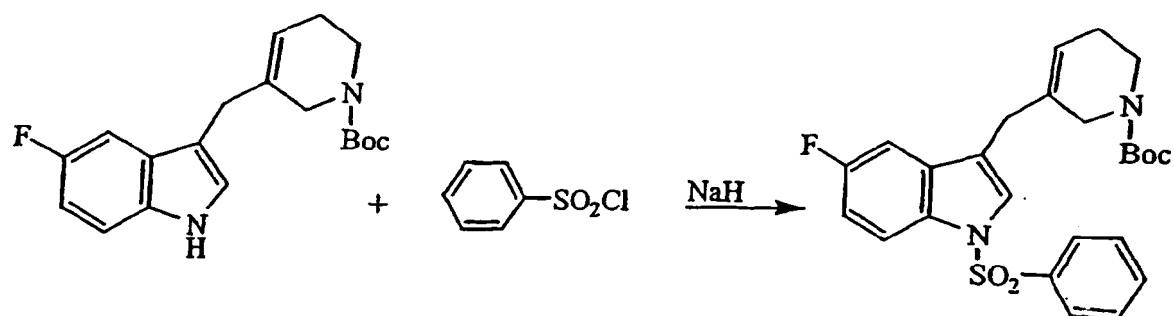


15. reakcióvázlat

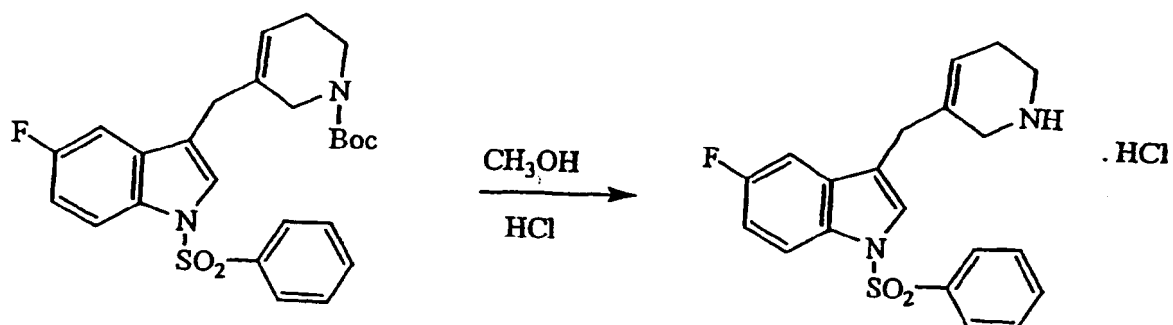


16. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



17. reakcióvázlat



18. reakcióvázlat

