



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 06 636 T2 2006.06.22

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 414 819 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 06 636.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/25130

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 757 023.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 03/014118

(86) PCT-Anmeldetag: 06.08.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 20.02.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.05.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 22.06.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

310890 P 08.08.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,
US

(72) Erfinder:

ENNIS, D., Michael, Chesterfield, US; FRANK, E.,
Kristine, Portage, US; HOFFMAN, L., Robert, San
Marcos, US; FU, Jian-Min, Kalamazoo, US

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänel, 80333 München

(54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE 1H-PYRIDO[4,3-b]INDOLE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung stellt 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole und 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole bereit. Insbesondere stellt die Erfindung Verbindungen der im folgenden beschriebenen Formel (I) bereit. Diese Verbindungen sind 5-HT-Liganden und zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine Modulation der 5-HT-Aktivität gewünscht ist, verwendbar.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Serotonin wurde in einer Zahl von Erkrankungen und Zuständen, die im Zentralnervensystem ihren Ursprung haben, impliziert. Diese umfassen Erkrankungen und Zustände im Zusammenhang mit Schlaf, Nahrungsauaufnahme, Schmerzempfindung, Steuerung der Körpertemperatur, Steuerung des Blutdrucks, Depression, Angst, Schizophrenie und anderen körperlichen Zuständen.

[0003] R.W. Fuller, Biology of Serotonergic Transmission, 221 (1982); D. J. Boullin, Serotonin in Mental Abnormalities 1:316 (1978); J. Barchas et al., Serotonin and Behavior (1973); N.M. Barnes, T. Sharp, A review of central 5-HT receptors and their function, Neuropharmacology, 1999, 38, 1083–1152. Serotonin spielt ferner eine wichtige Rolle in peripheren Systemen, wie dem Gastrointestinalsystem, wo es, wie ermittelt wurde, eine Vielzahl kontraktiler, sekretorischer und elektrophysiologischer Wirkungen vermittelt.

[0004] Infolge der breiten Verteilung von Serotonin im Körper besteht riesiges Interesse an Arzneimitteln, die serotonerge Systeme beeinflussen. Insbesondere sind rezeptorspezifische Agonisten und Antagonisten von Interesse für die Behandlung eines breiten Bereichs von Störungen, die Angst, Depression, Hypertonie, Migräne, Fettsucht, Zwangsstörungen, Schizophrenie, Autismus, neurodegenerative Störungen (beispielsweise Alzheimer-Krankheit, Parkinsonismus und Chorea Huntington) und durch eine Chemotherapie induziertes Erbrechen umfassen. M.D. Gershon et al., The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, 246 (1989); P.R. Sa-xena et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology, 15:Supplement 7 (1990).

[0005] Die Hauptklassen von Serotoninrezeptoren (5-HT_{1-7}) enthalten vierzehn bis achtzehn getrennte Rezeptoren, die formal klassifiziert wurden. Siehe Glennon et al., Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; und D. Hoyer et al., Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157–203. Vor kurzem entdeckte Informationen im Hinblick auf Subtypidentität, Verteilung, Struktur und Funktion legen nahe, dass es möglich ist, neue subtypspezifische Mittel mit verbesserten therapeutischen Profilen (beispielsweise weniger Nebenwirkungen) zu identifizieren.

[0006] Beispielsweise besteht die 5-HT_2 -Familie von Rezeptoren aus 5-HT_{2A} -, 5-HT_{2B} - und 5-HT_{2C} -Subtypen, die auf der Basis der Primärstruktur, des Second-Messenger-Systems und Wirkprofils zusammen gruppiert wurden. Alle drei Subtypen sind G-Proteingekoppelt, aktivieren Phospholipase C als Haupttransduktionsmechanismus und enthalten eine Sieben-Transmembrandomänen-Struktur. Es gibt deutliche Unterschiede in der Verteilung der drei 5-HT_2 -Subtypen. Die 5-HT_{2B} - und 5-HT_{2A} -Rezeptoren sind in der Peripherie weit verteilt, während der 5-HT_{2C} -Rezeptor nur im Zentralnervensystem gefunden wurde, wobei er in vielen Regionen des humanen Hirns hoch exprimiert wird. Siehe G. Baxter et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1995, 16, 105–110.

[0007] Subtyp 5-HT_{2A} wurde mit Wirkungen, die Vasokonstriktion, Plättchenaggregation und Bronchokonstriktion umfassen, in Verbindung gebracht, während Subtyp 5-HT_{2C} mit Erkrankungen, die Depression, Angst, obsessiv-kompulsive Störung, Panikstörungen, Phobien, psychiatrische Syndrome und Fettsucht umfassen, in Verbindung gebracht wurde. Sehr wenig ist über die pharmakologische Rolle des 5-HT_{2B} -Rezeptors bekannt. Siehe F. Jenck et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, 7, 1587–1599; M. Bos et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2762–2769; J.R. Martin et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 286, 913–924; S.M. Bromidge et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 1598–1612; G.A. Kennett, IDrugs, 1998, 1, 456–470; und A. Dekeyne et al., Neuropharmacology, 1999, 38, 415–423.

[0008] Die japanische Patentanmeldung 63-163347 diskutiert eine breite Gattung von Verbindungen, von denen berichtet wird, dass sie zur Verhinderung der Lichtausbleichung organischer Farbstoffsubstanzen verwendbar sind.

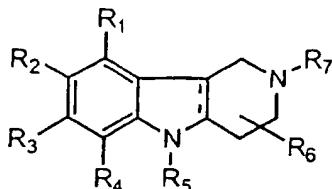
[0009] A.J. Elliott und H. Guzik, Tetrahedron Letters, 1982, 23, 19, 1983–1984 berichten die Boranreduktion bestimmter spezifischer Indole.

[0010] Es besteht derzeit Bedarf an pharmazeutischen Mitteln, die zur Behandlung von Erkrankungen und

Zuständen, die mit 5-HT-Rezeptoren in Verbindung stehen, verwendbar sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden neue Verbindungen, die verwendbare biologische Aktivität und insbesondere Aktivität als 5-HT-Rezeptorliganden zeigen, bereitgestellt. Daher erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Bereitstellung einer Verbindung der Formel (I):



(I)

worin:

R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, -C(=O)Ar, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeuten, wobei mindestens einer der Reste von R₁, R₂, R₃ oder R₄ Ar ist;

R₅ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Het, R₁₀C(=O)-, R₁₀OC(=O)-, R₁₀SO₂-, R₉R₈NC(=O)-, R₁₀C(=S)-, R₁₀SC(=O)-, R₉R₈NC(=S)-, R₁₀SO₂-, R₉R₈NSO₂-, R₁₀S(=O)-, R₉R₈NS(=O)-, R_d-C₁₋₈-Alkylen- oder R_d-C₁₋₈-Alkylen-C(=O)- bedeutet;

R₆ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet;

R₇ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Halogen-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, C₁₋₈-Alkanoyl, Halogen-C₁₋₈-alkanoyl, -C(=O)OR₈, -C(=O) Ar, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeutet;

jedes R₈ und R₉ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Halogen-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, Ar oder C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeutet; oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinoring bilden;

jeder Rest R₁₀ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Halogen-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeutet;

die durch – dargestellte Bindung nicht vorhanden oder vorhanden ist;

jedes Ar unabhängig voneinander Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

jedes C₁₋₈-Alkylen optional ungesättigt ist;

jedes Aryl oder Heteroaryl optional mit einem oder mehreren (beispielsweise 1, 2, 3 oder 4) Resten von C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, Halogen, -CN, -NO₂, -OR_c, -OCF₃, -SR_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -NR_aR_b, -C(=O)NR_aR_b, -NR_cC(=O)R_c, -NR_cC(=O)NR_aR_b, -CO₂R_c oder -C(=O)R_c substituiert ist;

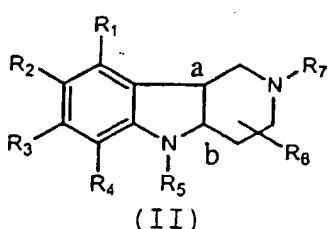
R_a und R_b jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff,

C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₃₋₈-Cycloalkenyl bedeuten; oder R_a und R_b zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinoring bilden;

jeder Rest R_c unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₃₋₈-Cycloalkenyl bedeutet;

R_d Aryl, Het, Heteroaryl, R₁₀CO₂, R₁₀C(=O)-, R₁₀OC(=O)-, R₁₀O-, R₁₀O-C₁₋₈-Alkylen-O-, R₁₀S-, R₁₀C(=S)-, R₁₀S(=O)-, R₁₀SC(=O)-, R₁₀C(=O)N(R₁₀)-, R₁₀C(=S)N(R₁₀)-, R₉R₈N-, R₉R₈NC(=O)-, R₉R₈NC(=S)-, R₉R₈NS(=O)-, R₉R₈NSO₂-, R₁₀S(=O)N(R₁₀)-, R₁₀SO₂N(R₁₀)- bedeutet; oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben.

[0012] Eine spezielle Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (II):

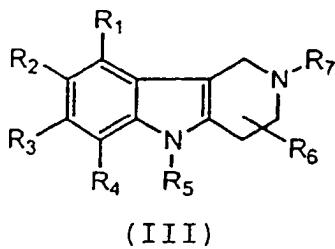


(II)

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ wie hier definiert sind. Insbesondere können in einer Verbindung der Formel (II) die Wasserstoffe an den mit a und b bezeichneten

Positionen zueinander trans oder cis sein.

[0013] Eine weiter spezielle Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (III):



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben; worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ wie hier definiert sind.

[0014] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ferner bereit:

eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben und ein pharmazeutisch akzeptables Streckmittel umfasst (die Zusammensetzung umfasst vorzugsweise eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung oder des Salzes),
 eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben zur Verwendung bei der medizinischen Diagnose oder Therapie (beispielsweise der Behandlung oder Prävention einer 5-HT-bezogenen Erkrankung, wie Angst, Fettsucht, Depression oder eine stressbedingte Erkrankung),
 die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung oder Prävention einer Erkrankung oder Störung des Zentralnervensystems bei einem dieses benötigenden Säuger verwendbar ist.

[0015] Die Erfindung stellt ferner neue Zwischenprodukte und Verfahren bereit, die hier offenbart sind, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendbar sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0016] Die Verbindungen der Erfindung sind zur Behandlung oder Prävention von Erkrankungen oder Störungen des Zentralnervensystems verwendbar. Spezielle Erkrankungen oder Störungen des Zentralnervensystems, für die eine Verbindung der Formel I Aktivität aufweisen kann, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein: Fettsucht, Depression, Schizophrenie, eine schizoide Störung, schizoaffektive Psychose, paranoides Syndrom, eine stressbedingte Erkrankung (beispielsweise generalisierte Angststörung), Panikstörung, Phobie, obsessiv-kompulsive Störung, posttraumatisches Stresssyndrom, Immunsystemdepression, ein stressinduziertes Problem mit dem uropoetischen, gastrointestinalen oder kardiovaskulären System (beispielsweise Stressinkontinenz), neurodegenerative Störungen, Autismus, durch eine Chemotherapie induziertes Erbrechen, Hyptertonie, Migräne, Kopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen, sexuelle Dysfunktion bei einem Säuger (beispielsweise einem Menschen) mit Benütigung derselben, Suchtstörung und Entzugssyndrom, eine Anpassungsstörung, eine altersbedingte Lern- und mentale Störung, Anorexia nervosa, Apathie, Aufmerksamkeitsdefizitstörung aufgrund generalisierter medizinischer Zustände, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Störung, Verhaltensstörung (einschließlich von Agitation bei mit verminderter Wahrnehmung verbundenen Zuständen (beispielsweise Demenz, Geistesschwäche und Delirium)), eine bipolare Störung, Bulimia nervosa, chronisches Erschöpfungssyndrom, Anpassungsstörung im Sozialverhalten, Cyclothymie, Dysthymie, Fibromyalgie und andere somatoforme Störungen, generalisierte Angststörung, eine Inhalationsstörung, eine Intoxikationsstörung, Bewegungsstörung (beispielsweise Chorea Huntington oder Dyskinesia tardive), Trotzverhalten, periphere Neuropathie, posttraumatische Stressstörung, prämenstruelle Dysphoriestörung, eine psychotische Störung (Störungen kurzer und langer Dauer, psychotische Störung aufgrund eines medizinischen Zustands, psychotische Störung NOS), affektive Psychose (generalisierte depressive oder bipolare Störung mit psychotischen Zügen), Seasonal Affective Disorder, eine Schlafstörung, eine spezielle Entwicklungsstörung, Agitationsstörung, Selektive-Serotoninwiederaufnahmehemmung (SSRI), "poop out"-Syndrom oder eine Tic-Störung (beispielsweise Tourette-Syndrom).

[0017] Die folgenden Definitionen werden, falls nicht anders beschrieben, verwendet: Halogen bedeutet Fluor, Brom oder Iod. Alkyl, Alkoxy und dergleichen bezeichnen sowohl gerade als auch verzweigte Gruppen, jedoch umfasst der Verweis auf einen individuellen Rest, wie "Propyl", nur den geradkettigen Rest, wobei ein verzweigtkettiges Isomer, wie "Isopropyl", speziell angegeben wird.

[0018] Aryl bezeichnet einen Phenylrest oder einen ortho-kondensierten bicyclischen carbocyclischen Rest

mit etwa 9 bis 10 Ringatomen, wobei mindestens ein Ring aromatisch ist.

[0019] Heteroaryl bezeichnet einen Rest eines monocyclischen aromatischen Rings, der 5 oder 6 Ringatome enthält, die aus Kohlenstoff und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die jeweils aus der Gruppe von Nicht-Peroxid-Sauerstoff, Schwefel und N(X), worin X nicht vorhanden ist oder H, O, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist, ausgewählt sind, bestehen, sowie einen Rest eines ortho-kondensierten bicyclischen Heterocyclus mit etwa 8 bis 10 Ringatomen, der davon abgeleitet ist, insbesondere ein Benzederivat oder einen Rest, der durch An kondensieren eines Propylen-, Trimethylen- oder Tetramethylendirests abgeleitet wurde. Beispiele für Heteroarylgruppen umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, 2H-Pyrrolyl, 3H-Indolyl, 4H-Chinolizinyl, 4nH-Carbazolyl, Acridinyl, Benzo[b]thienyl, Benzothiazolyl, β-Carbolinyl, Carbazolyl, Chromenyl, Cinnaolinyl, Furazanyl, Furyl, Imidazolyl, Imidizolyl, Indazolyl, Indolisinyl, Indolyl, Isobenzofuranyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Isothiazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolyl, Naphthyridinyl, Naptho[2,3-b], Oxazolyl, Perimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenarsazinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Pyridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Xanthenyl und dergleichen.

[0020] Der Ausdruck "Het" steht allgemein für eine nichtaromatische heterocyclische Gruppe, die gesättigt oder partiell gesättigt sein kann, die mindestens ein Heteroatom enthält, das aus der Gruppe von Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist. Speziell umfassen "Het"-Gruppen monocyclische, bicyclische oder tricyclische Gruppen, die ein oder mehrere Heteroatome enthalten, die aus der Gruppe von Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind. Eine "Het"-Gruppe kann auch eine oder mehrere Oxogruppen (=O), die an einem Ringatom gebunden sind, umfassen. Nichtbeschränkende Beispiele für Het-Gruppen umfassen 1,3-Dioxolan, 1,4-Dioxan, 1,4-Dithian, 2H-Pyran, 2-Pyrazolin, 4H-Pyran, Chromanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Indolinyl, Isochromanyl, Isoindolinyl, Morpholin, Piperazinyl, Piperidin, Piperidyl, Pyrazolidin, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrrolidin, Pyrrolin, Chinolidin, Thiomorpholin und dergleichen.

[0021] Der Ausdruck "Alkylen" bezeichnet eine zweiwertige gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette (beispielsweise Ethylen-CH₂CH₂-). Wenn C₁₋₈-Alkylen ungesättigt ist, kann die Alkylenkette eine oder mehrere (beispielsweise 1, 2, 3 oder 4) Doppel- oder Dreifachbindungen in der Kette umfassen.

[0022] Der Ausdruck "Aryl-C₁₋₃-alkylen" umfasst beispielsweise Benzyl, Phenethyl, Naphthylmethyl und dergleichen.

[0023] Es ist dem Fachmann klar, dass Verbindungen der Erfindung mit einem chiralen Zentrum in optisch aktiven und racemischen Formen existieren und isoliert werden können. Einige Verbindungen können Polymorphie zeigen. Die vorliegende Erfindung soll alle racemischen, optisch aktiven, polymorphen, tautomeren oder stereoisomeren Formen oder ein Gemisch derselben einer Verbindung der Erfindung umfassen, die die hier beschriebenen verwendbaren Eigenschaften besitzen, wobei einschlägig bekannt ist, wie optisch aktive Formen (beispielsweise durch Auftrennen der racemischen Form durch Umkristallisationsverfahren, durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien, durch chirale Synthese oder durch chromatographische Trennung oder Verwendung einer chiralen stationären Phase) herzustellen sind und wie 5-HT-Aktivität unter Verwendung der einschlägig bekannten Standardtests zu bestimmen ist.

[0024] Der Kohlenstoffatomgehalt verschiedener kohlenwasserstoffhaltiger Einheiten wird durch ein Präfix angegeben, das die minimale und maximale Zahl der Kohlenstoffatome in der Einheit bezeichnet, d.h. das Präfix C_{i-j} gibt eine Einheit der ganzen Zahl "i" bis einschließlich der ganzen Zahl "j" Kohlenstoffatome an. Daher bezeichnet beispielsweise C₁₋₇-Alkyl Alkyl mit einem bis einschließlich sieben Kohlenstoffatomen.

[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden allgemein gemäß dem IUPAC- oder CAS-Nomenklatursystem benannt. Abkürzungen, die dem Fachmann üblicher Erfahrung bekannt sind, können verwendet werden (beispielsweise "Ph" für Phenyl, "Me" für Methyl, "Et" für Ethyl, "h" für Stunde oder Stunden und "rt" für Raumtemperatur).

[0026] Im folgenden aufgelistete spezielle und bevorzugte Werte für Reste, Substituenten und Bereiche dienen lediglich der Erläuterung; sie schließen andere definierte Werte und andere Werte innerhalb definierter Bereiche für die Reste und Substituenten nicht aus.

[0027] Insbesondere kann C₁₋₈-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, 3-Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl sein; C₂₋₈-Alkenyl Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl oder

5-Hexenyl sein; C₂₋₈-Alkinyl Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl oder 5-Hexinyl sein; C₃₋₈-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein; C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₈-alkyl Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, 2-Cyclobutylethyl, 2-Cyclopentylethyl oder 2-Cyclohexylethyl sein; C₁₋₈-Alkanoyl Formyl, Acetyl, Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, sek.-Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl oder Heptanoyl sein; Halogen-C₁₋₈-alkyl Iodmethyl, Brommethyl, Chlormethyl, Fluormethyl, Trifluormethyl, 2-Chlorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Pentafluorethyl sein; Halogen-C₁₋₈-alkanoyl Trifluoracetyl oder Trichloracetyl sein; C₁₋₈-Alkylen Methylen, 1,2-Ethandiyil, 1,3-Propandiyl, 1,2-Isopropandiyl, 1,4-Butandiyl, 1,2-Butandiyl, 1,3-Isobutandiyl, 1,2-sek.-Butandiyl, 1,5-Pentandiyl, 1,6-Hexandiyl, 1,7-Heptandiyl oder 2,8-Octandiyl sein; Aryl Phenyl, Indenyl oder Naphthyl sein; und Heteroaryl Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Oxazoyl, Isoxazoyl, Thiazoyl, Isothiazoyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Pyridyl (oder dessen N-Oxid), Thienyl, Pyrimidinyl (oder dessen N-Oxid), Indolyl, Isochinolyl (oder dessen N-Oxid) oder Chinolyl (oder dessen N-Oxid) sein.

[0028] Ein spezieller Wert für R₁ ist Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-AlkylenAr.

[0029] Ein weiterer spezieller Wert für R₁ ist Ar oder C₁₋₈-AlkylenAr.

[0030] Ein weiterer spezieller Wert für R₁ ist Ar, worin Ar Aryl ist.

[0031] Ein weiterer spezieller Wert für R₁ ist Ar, worin Ar Heteroaryl ist.

[0032] Ein speziellerer Wert für R₁ ist 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl.

[0033] Ein bevorzugter Wert für R₁ ist Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₈-Alkyl.

[0034] Ein spezieller Wert für R₂ ist Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-AlkylenAr.

[0035] Ein weiterer spezieller Wert für R₂ ist Ar oder C₁₋₈-AlkylenAr.

[0036] Ein weiterer spezieller Wert für R₂ ist Ar, worin Ar Aryl ist.

[0037] Ein weiterer spezieller Wert für R₂ ist Ar, worin Ar Heteroaryl ist.

[0038] Ein speziellerer Wert für R₂ ist 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl.

[0039] Ein bevorzugter Wert für R₂ ist 2,4-Dichlorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl.

[0040] Ein spezieller Wert für R₃ ist Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-AlkylenAr.

[0041] Ein weiterer spezieller Wert für R₃ ist Ar oder C₁₋₈-AlkylenAr.

[0042] Ein weiterer spezieller Wert für R₃ ist Ar, worin Ar Aryl ist.

[0043] Ein weiterer spezieller Wert für R₃ ist Ar, worin Ar Heteroaryl ist.

[0044] Ein speziellerer Wert für R₃ ist 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl.

[0045] Ein bevorzugter Wert für R₃ ist Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₈-Alkyl.

[0046] Ein spezieller Wert für R₄ ist Wasserstoff, Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl,

C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-AlkylenAr.

[0047] Ein weiterer spezieller Wert für R₄ ist Ar oder C₁₋₈-AlkylenAr.

[0048] Ein weiterer spezieller Wert für R₄ ist Ar, worin Ar Aryl ist.

[0049] Ein weiterer spezieller Wert für R₄ ist Ar, worin Ar Heteroaryl ist.

[0050] Ein speziellerer Wert für R₄ ist 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl.

[0051] Ein weiterer spezieller Wert für R₄ ist Wasserstoff.

[0052] Ein bevorzugter Wert für R₄ ist Wasserstoff, Halogen, -OR₈, -SR₈ oder C₁₋₈-Alkyl.

[0053] Ein spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl oder R_d-C₁₋₈-Alkylen-.

[0054] Ein spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff, R₈R₉NC(=O)-C₁₋₆-alkylen- oder Aryloxy-C₁₋₆-alkylen-.

[0055] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff.

[0056] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, R₈R₉NC(=O)-CH₂- oder Aryloxy (CH₂)₂-.

[0057] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff, R₈R₉NC(=O)-CH₂- oder Aryloxy (CH₂)₂-.

[0058] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder Benzyloxycarbonyl.

[0059] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist C₁₋₈-Alkyl, R₈R₉NC(=O)-CH₂-, HO(CH₂)₂- oder Aryloxy (CH₂)₂-.

[0060] Ein weiterer spezieller Wert für R₅ ist tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycarbonyl.

[0061] Ein bevorzugter Wert für R₅ ist Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, R₈R₉NC(=O)-CH₂-, R₁₀SC₁₋₈-alkylen oder Aryloxy (CH₂)₂-.

[0062] Ein bevorzugter Wert für R₆ ist Wasserstoff.

[0063] Ein spezieller Wert für R₇ ist Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₃₋₈-Cycloalkenyl.

[0064] Ein spezieller Wert für R₇ ist tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycarbonyl.

[0065] Ein spezieller Wert für R₇ ist Wasserstoff oder C₁₋₈-Alkyl.

[0066] Ein spezieller Wert für R₇ ist Ar oder -C₁₋₈-AlkylenAr.

[0067] Ein spezieller Wert für R₇ ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl oder Phenethyl.

[0068] Ein bevorzugter Wert für R₇ ist Wasserstoff.

[0069] Eine spezielle Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen der Formel (I), worin R₅, R₆ und R₇ Wasserstoff sind, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

[0070] Insbesondere erfolgt durch die Erfindung auch die Bereitstellung der Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Angst, Fettsucht, Depression, Schizophrenie, einer stressbedingten Erkrankung (beispielsweise generalisierte Angststörung), einer Panikstörung, Phobie, obsessiv-kompulsiven Störung, posttraumatischem Stresssyndrom, Immunsystemdepression, einem stressinduzierten Problem mit

dem gastrointestinalen oder kardiovaskulären System oder sexueller Dysfunktion bei einem dieses benötigenden Säger (beispielsweise Menschen).

[0071] Insbesondere erfolgt durch die Erfindung auch die Bereitstellung der Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Angst, Fettsucht, Depression oder einer stressbedingten Erkrankung bei einem dieses benötigenden Säger (beispielsweise Menschen).

[0072] Die Erfindung stellt ferner zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendbare Verfahren bereit. Daher stellt die Erfindung bereit:

ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin die durch – dargestellte Bindung nicht vorhanden ist, das die Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin die durch – dargestellte Bindung vorhanden ist, umfasst (wie im folgenden Reaktionsschema 1 erläutert);

ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₅ Wasserstoff ist, das das Entschützen einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₅ eine geeignete Stickstoffschatzgruppe ist, umfasst; ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₇ Wasserstoff ist, das das Entschützen einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₇ eine geeignete Stickstoffschatzgruppe ist, umfasst (wie in Reaktionsschema 2 erläutert);

ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₅ von Wasserstoff verschieden ist, das die Alkylierung oder Acylierung einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₅ Wasserstoff ist, mit dem erforderlichen Alkylierungs- oder Acylierungsmittel umfasst; und

ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₇ von Wasserstoff verschieden ist, das die Alkylierung oder Acylierung einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₇ Wasserstoff ist, mit dem erforderlichen Alkylierungs- oder Acylierungsmittel umfasst.

[0073] Geeignete Stickstoffschatzgruppen sowie Verfahren zu deren Herstellung und Entfernung sind einschlägig bekannt, siehe beispielsweise T.W. Greene, P.G.M. Wutz "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3. Auflage, 1999, New York, John Wiley & Sons, Inc.. Bevorzugte Schutzgruppen umfassen Benzyloxycarbonyl (CBZ) und Benzoyl.

[0074] Die Erfindung stellt ferner neue Zwischenprodukte bereit, die hier offenbart sind, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendbar sind. Beispielsweise stellt die Erfindung eine Zwischenproduktverbindung der Formel (I) bereit, worin entweder einer oder beide Reste von R₅ und R₇ geeignete Stickstoffschatzgruppen (beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycarbonyl) sind.

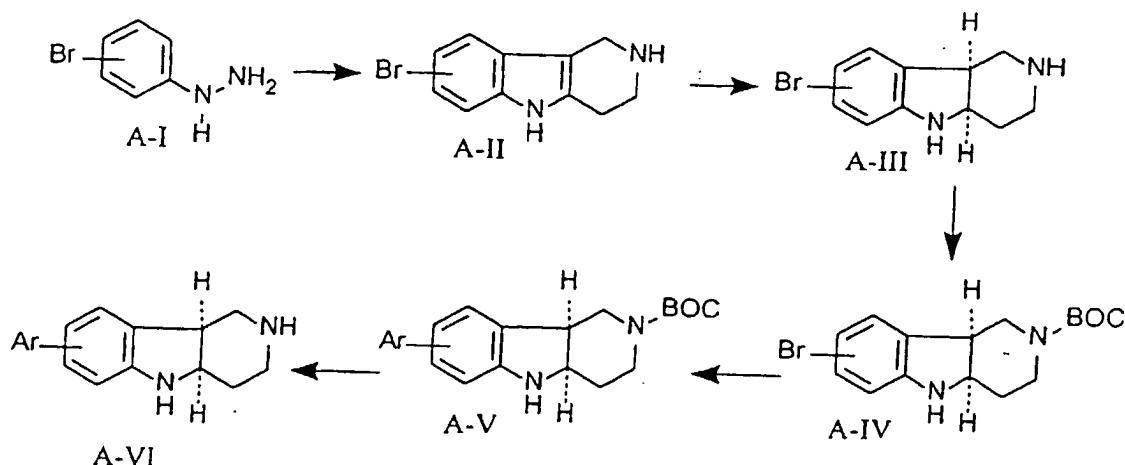
[0075] Die Erfindung stellt ferner Zwischenproduktsalze bereit, die zur Herstellung oder Reinigung von Verbindungen der Formel (I) verwendbar sind. Geeignete Verfahren zur Herstellung von Salzen sind einschlägig bekannt und hier offenbart. Wie dem Fachmann offensichtlich ist, können derartige Salze unter Verwendung bekannter Verfahren in die entsprechende freie Base oder ein anderes Salz umgewandelt werden.

[0076] Verbindungen der Erfindung können allgemein unter Verwendung der in den Reaktionsschemata 1–8 erläuterten Syntheseverfahren hergestellt werden. Ausgangsmaterialien können durch Verfahren, die in diesen Reaktionsschemata beschrieben sind, oder durch Verfahren, die dem Fachmann üblicher Erfahrung auf dem Gebiet der organischen Chemie bekannt sind, hergestellt werden. Die in den Reaktionsschemata verwendeten Variablen sind wie hier oder in den Ansprüchen definiert.

[0077] Die Verbindungen dieser Erfindung können auf eine Anzahl von Wegen, die dem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese bekannt sind, hergestellt werden. Die Verbindungen dieser Erfindung können wie in den Reaktionsschemata 1–8 skizziert, zusammen mit einschlägig bekannten Syntheseverfahren oder Variationen derselben, die dem Fachmann geläufig sind, hergestellt werden.

[0078] Das Reaktionsschema 1 erläutert die Herstellung von Verbindungen, worin nur ein einziger Substituent des Kernheterocyclus nicht Wasserstoff ist und R₅, R₆ und R₇ alle Wasserstoff sind.

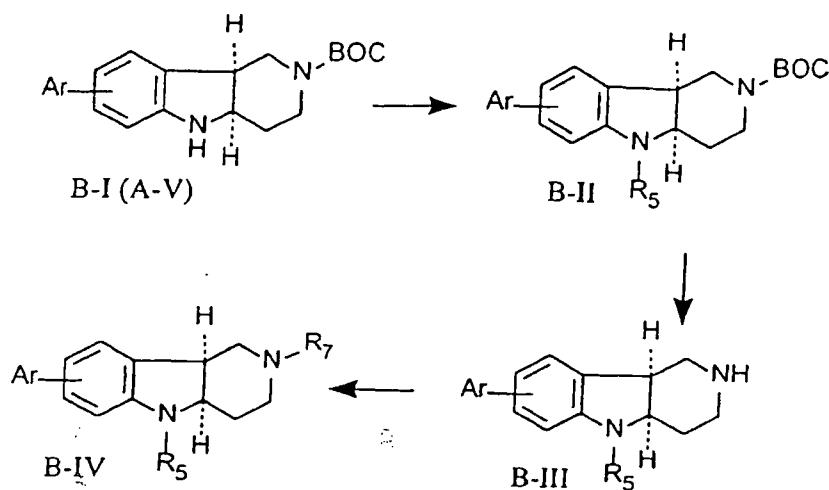
Reaktionsschema 1



[0079] Im Handel erhältliche Bromphenylhydrazinregioisomere A-I (2-Brom, 3-Brom und 4-Brom) können mit 4-Piperidon unter Fisher-Indolsynthesebedingungen gemäß der Beschreibung in beispielsweise "Indoles", Best Synthetic Methods" (Academic Press, 1999, San Diego, CA) umgesetzt werden, wobei die Bromindole A-II erhalten werden (alle Regioisomere von A-II sind aus den drei Bromphenylhydrazinen zugänglich). Die Reduktion dieser Indole unter Verwendung von beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in Trifluoressigsäure, Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators, Zink und einer Mineralsäure, oder einem Boranderivat ergibt die Indoline A-III. Das Schützen von A-III mit Di-tert.-butyldicarbonat unter Bedingungen, die in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition" (Greene und Wuts, 1991, John Wiley and Sons, Inc., New York) beschrieben sind, ergibt A-IV. Die Arylbromide A-IV sind kompetente Partner für durch Übergangsmetallkatalysierte Kopplungsreaktionen mit Arylboronensäuren unter Bildung der Addukte A-V (die sogen. Suzuki-Reaktion; s. N. Miyaura et al., Chem. Rev., 1995, 2457 und dort angegebene Literaturstellen). Typischerweise wird die Suzuki-Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators (wie Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ und dergleichen), eines geeigneten Liganden (wie PPh₃, Pt-Bu₃, Pcy₃ und dergleichen), einer Base (wie Na₂CO₃, Cs₂CO₃, Amine und dergleichen) in einem Lösemittel, wie DMF, Toluol, Dioxan oder dergleichen, durchgeführt. Schließlich ergibt die Entfernung der BOC-Gruppe unter Standardbedingungen (s. Greene und Wuts, oben) die Endprodukte A-VI.

[0080] Das Reaktionsschema 2 erläutert den Einbau von R₅- und R₇-Substituenten des Zwischenprodukts A-V (B-I).

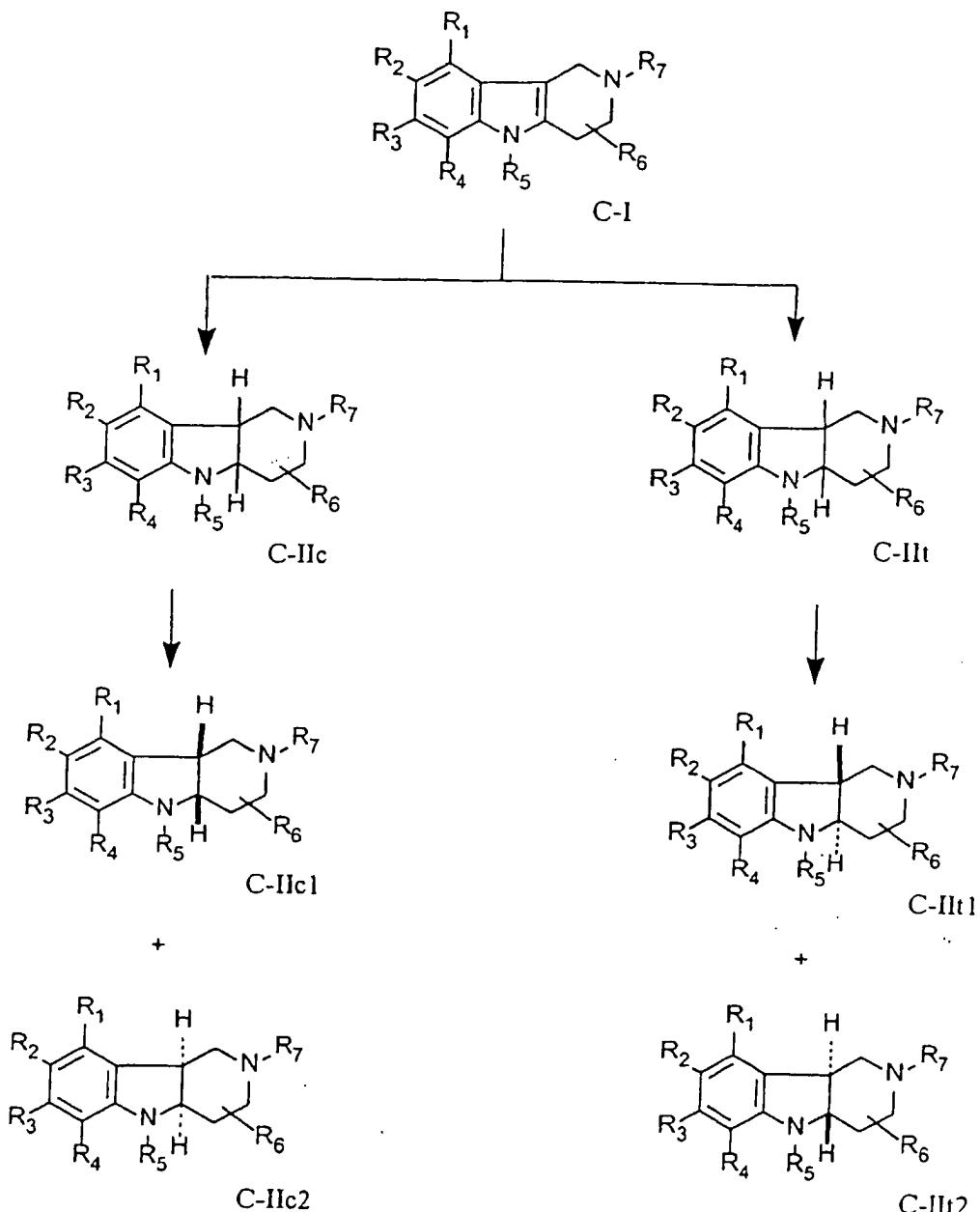
Reaktionsschema 2



[0081] Standardstickstoffalkylierungsbedingungen, wie die Behandlung von B-I mit einem Alkyhalogenid oder Alkylmesylat in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Natriumcarbonat, in Lösemitteln, wie Acetonitril oder DMF (oder siehe Glennon et al., Med. Chem. Res., 1996, 197), oder Standardbedingungen einer reduktiven Alkylierung, die die Behandlung mit einem Aldehyd in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid unter sauren Bedingungen, wie Trifluoressigsäure, umfassen (siehe beispielsweise C.F. Lane, "Sodium Cyanoboro-

hydride – A Highly Selective Reducing Agent for Organic functional Groups", Synthesis, 1975, 135) ergeben die R₅-substituierten Produkte B-II. Entfernen der BOC-Gruppe unter Standardbedingungen (Trifluoressigsäure, Dichlormethan) ergibt das sekundäre Amin B-III, das unter Verwendung von Standardbedingungen einer Alkylierung oder reduktiven Aminierung, die oben beschrieben sind, unter Bildung der Endprodukte B-IV derivatisiert werden kann. In einigen Fällen kann der Einbau von R₇ über eine standardmäßige zweistufige Reaktionsfolge, die eine Amidbildung am Anfang und eine anschließende Reduktion (LAH oder BH₃) umfasst, erreicht werden. Das Reaktionsschema 3 erläutert, wie ein Fachmann sowohl die cis- als auch die trans-Indoline C-IIc und C-IIt aus dem gemeinsamen Zwischenprodukt Indol C-I erhalten kann.

Reaktionsschema 3

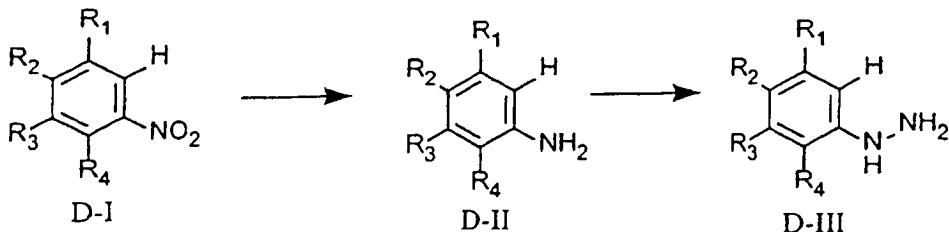


[0082] Die Reduktion von C-I (R = H) unter den Bedingungen von beispielsweise Natriumcyanoborhydrid (oder Natriumtriacetoxyborhydrid) in sauren Lösemitteln, wie Trifluoressigsäure, ergibt die cis-Indoline C-IIc (R₇ = H; eine Derivatisierung zu anderen R₇-Substituenten ist an diesem Punkt wie in Reaktionsschema 2 angegeben möglich). Die Abtrennung der cis-Enantiomere wird durch einschlägig bekannte Auf trennungstechniken, wie chromatographische Auf trennung unter Verwendung einer chiralen stationären Phase (normale oder Umkehrphase) oder unter Verwendung einer herkömmlichen fraktionierten Kristallisation diastereomerer Salze, die unter Verwendung von ohne weiteres verfügbaren chiralen Säuren, wie (d)- oder (l)-Weinsäure, oder deren Derivaten abgeleitet werden, durchgeführt (siehe beispielsweise Kinbara et al., J. Chem. Soc., Perkin

Trans., 2, 1996, 2615, und Tomori et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1996, 3581). Die Reduktion von C-I unter den Bedingungen von beispielsweise einer Behandlung mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und anschließend Wasser und Trifluoressigsäure (siehe beispielsweise Tetrahedron Letters, 1982, 23, 1983–1984) ergibt die trans-Indoline C-II. Die Auftrennung der trans-Enantiomere wird wie oben für die cis-Isomere durchgeführt.

[0083] Das Reaktionsschema 4 erläutert die Herstellung substituierter Phenylhydrazine D-III, die anstelle von A-I verwendet werden können (Reaktionsschema 1) und die durch eine identische Reaktionssequenz unter Bildung von Verbindungen mit variierenden R₁, R₂, R₃- und R₄-Gruppen geführt werden können.

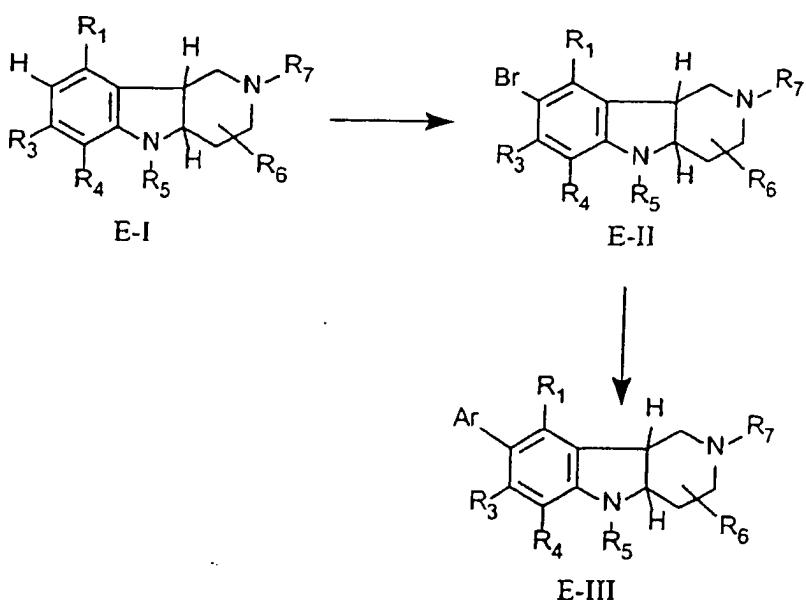
Reaktionsschema 4



[0084] Variationen dieser Gruppen sind über die entsprechenden Nitrobenzole D-I oder Aniline D-II zugänglich, von denen viele im Handel erhältlich sind oder in der wissenschaftlichen Literatur bekannt sind oder durch dem Fachmann bekannte allgemeine Verfahren hergestellt werden können (siehe beispielsweise R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 1989, VCH Publishers, New York). Beispielsweise ergibt die Reduktion der Nitrogruppe unter Verwendung einer Vielzahl von Bedingungen oder Reagenzien, wie SnCl₂ in Säure, LAH, Natriumborhydrid, Hydrazin oder Wasserstoff in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie Palladium, Platin, Nickel und dergleichen (s. M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry", 1984, Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK), die entsprechenden Aniline D-II. Die Umwandlung dieser Aniline in die entsprechenden Phenylhydrazine D-III kann über die bekannte Nitrosierungs/Reduktions-Reaktionsfolge (beispielsweise Behandlung von D-II mit NaNO₂ unter sauren Bedingungen, beispielsweise HOAc, und anschließende Reduktion des gebildeten N-Nitrosoamins mit Reagenzien, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Zink und einer organischen Säure, wie Essig- oder Trifluoressigsäure) durchgeführt werden.

[0085] Die Reaktionsschemata 5 und 6 erläutern eine alternative Herstellung eines Teilsatzes von Verbindungen der Formel I, worin R₂ ein Arylsubstituent ist. Das Reaktionsschema 5 erläutert die Herstellung des Indolins E-III. Das Reaktionsschema 6 erläutert die Umwandlung von Arylbromiden in die entsprechenden Arylboronsäuren F-II und schließlich arylsubstituierten Verbindungen F-III.

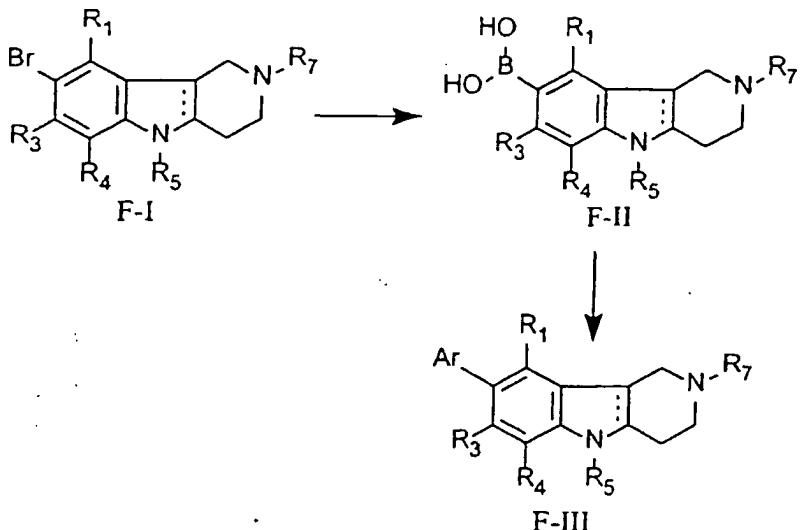
Reaktionsschema 5



[0086] In Reaktionsschema 5 kann das Indolin E-I (aus einem Phenylhydrazin wie in Reaktionsschema 4 er-

läutert unter Verwendung der Verfahren der Reaktionsschemata 1 und 2 hergestellt) selektiv unter Bildung der Arylbromide E-II bromiert werden. Diese Arylbromide sind kompetente Partner für durch Übergangsmetall katalysierte Kopplungsreaktionen mit Arylboronsäuren unter Bildung der Addukte E-III.

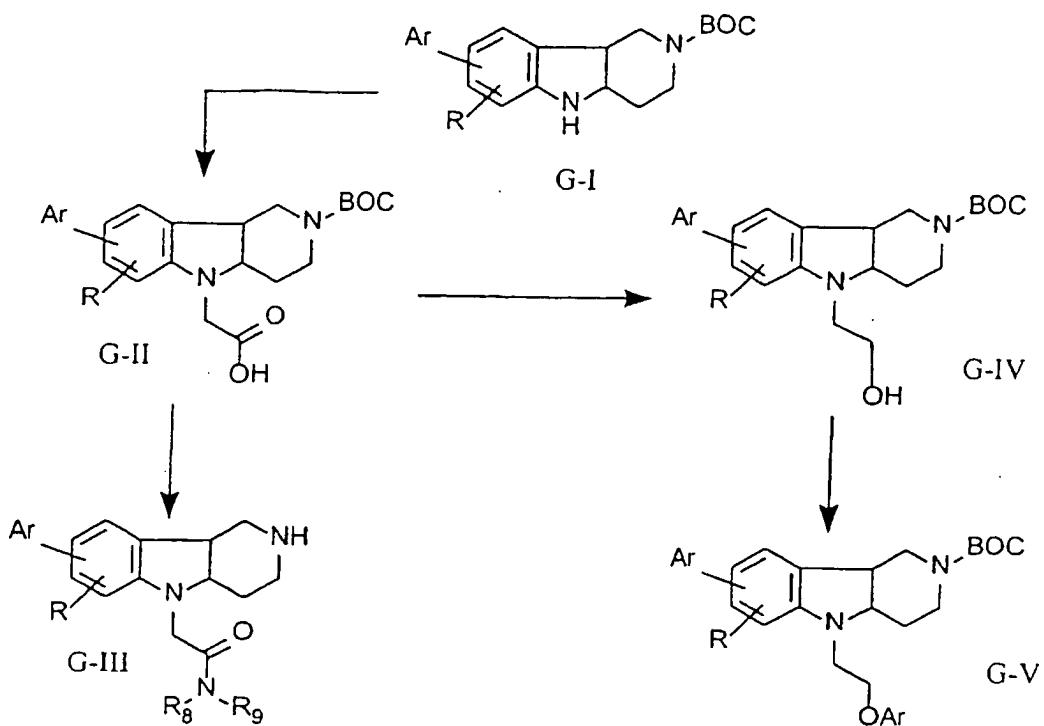
Reaktionsschema 6



[0087] In Reaktionsschema 6 werden die Arylbromide F-I (als entweder das Indol über das Reaktionsschema 1 oder das Indolin über das Reaktionsschema 1 oder 5) in die entsprechenden Arylboronsäuren F-II unter Verwendung einer Chemie, die beispielsweise bei Masuda et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 164-168, beschrieben ist, umgewandelt. Diese Arylboronsäuren sind kompetente Partner bei Suzuki-Kopplungen mit Arylbromiden gemäß der obigen Diskussion für die Reaktionsschemata 1 und 5.

[0088] Das Reaktionsschema 7 erläutert die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R₅ ein Acetamididerivat oder ein Aryloxyethyliderivat ist.

Reaktionsschema 7

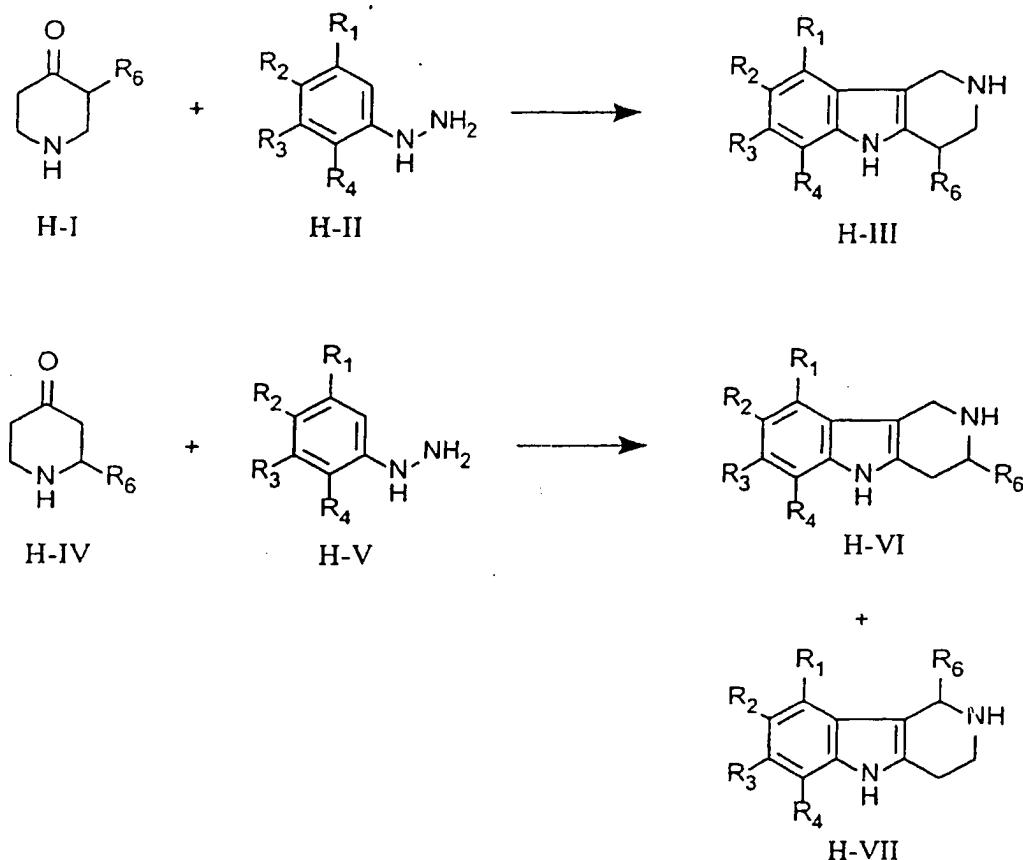


[0089] Die Alkylierung von G-I mit Ethylbromacetat und die anschließende Hydrolyse ergeben die Carbonsäure G-II (s. beispielsweise Glennon et al., Med. Chem. Res., 1996, 197). Die Amidbildung über Standard-

kopplungsprotokolle (s. beispielsweise R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 1989, VCH Publishers, New York) ergibt die Amide G-III. Dieser Ansatz kann ohne weiteres für parallele und/oder kombinatorische Chemietechniken zur Erzeugung von Verbindungsbibliotheken angepasst werden. Ferner ergibt die Reduktion von G-II unter Verwendung von Mitteln, wie Boran in THF, den Alkohol G-IV. Die Umsetzung von G-IV mit Hydroxyarylverbindungen unter Bedingungen von beispielsweise der Mitsunobu-Reaktion (s. beispielsweise Synthesis, 1981, 1–28) ergibt die Arylether G-V. Erneut kann dieser Einsatz ohne weiteres für parallele und/oder kombinatorische Chemietechniken zur Erzeugung von Verbindungsbibliotheken angepasst werden. Eine zu der in diesem Reaktionsschema beschriebenen ähnliche Chemie könnte vom Fachmann zur Herstellung der Verbindung I mit anderen R₅-Gruppen durchgeführt werden.

[0090] Das Reaktionsschema 8 erläutert die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R₆ kein Wasserstoffatom ist.

Reaktionsschema 8



[0091] Diese Verbindungen sind durch Umsetzung von 2- oder 3-substituierten 4-Piperidonen (H-I und H-IV) mit den passenden Phenylhydrazinen H-II zugänglich, wobei die Indole H-III, H-V und H-VI erhalten werden. Viele der erforderlichen 2- oder 3-substituierten 4-Piperidone sind bekannte Verbindungen und können durch veröffentlichte Verfahren hergestellt werden. Diejenigen die nicht bekannt sind, können durch dem Fachmann bekannte allgemeine Verfahren hergestellt werden (beispielsweise können chirale 2-substituierte 4-Piperidone unter Verwendung des Verfahrens von Sun et al., Tetrahedron Letters, 2000, 41, 2801–2804 hergestellt werden).

[0092] In Fällen, in denen Verbindungen ausreichend basisch oder sauer sind, um stabile nicht-toxische Säure- oder Basesalze zu bilden, kann eine Verabreichung der Verbindungen als Salze passend sein. Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze sind organische Säureadditionssalze, die mit Säuren gebildet werden, die ein physiologisch akzeptables Anion bilden, beispielsweise Tosylat, Methansulfonat, Acetat, Citrat, Malonat, Tartrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, α-Ketoglutarat und α-Glycerophosphat. Geeignete anorganische Salze können ebenfalls gebildet werden, wobei diese Hydrochlorid-, Sulfat-, Bicarbonat- und Carbonatsalze umfassen.

[0093] Pharmazeutisch akzeptable Salze können unter Verwendung von einschlägig bekannten Standardver-

fahren, beispielsweise durch Umsetzung einer ausreichend basischen Verbindung, wie einem Amin, mit einer geeigneten Säure, die ein physiologisch akzeptables Anion liefert, erhalten werden. Alkalimetall (beispielsweise Natrium, Kalium oder Lithium)- oder Erdalkalimetall (beispielsweise Calcium)-Salze von Carbonsäuren können ebenfalls hergestellt werden.

[0094] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können günstigerweise in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Streckmittel enthält, verabreicht werden. Derartige pharmazeutisch Zusammensetzungen können durch Verfahren hergestellt werden und Streckmittel enthalten, die einschlägig bekannt sind. Ein allgemein anerkanntes Kompendium der Verfahren und Bestandteile ist Remington's Pharmaceutical Sciences von E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15. Auflage, 1975). Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können parenteral (beispielsweise durch intravenöse, intraperitoneale oder intramuskuläre Injektion), topisch, oral oder rektal verabreicht werden.

[0095] Zur oralen therapeutischen Verabreichung kann die aktive Verbindung mit einem oder mehreren Streckmitteln kombiniert und in der Form von einnehmbaren Tabletten, bukkalen Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Oblaten und dergleichen verwendet werden. Derartige Zusammensetzungen und Zubereitungen sollen mindestens 0,1 % der aktiven Verbindung enthalten. Der Prozentanteil der Zusammensetzungen und Zubereitungen kann natürlich variiert werden und günstigerweise zwischen etwa 2 und etwa 60 Gew.-% einer gegebenen Einheitsdosierungsform betragen. Die Menge einer aktiven Verbindung in derartigen therapeutisch verwendbaren Zusammensetzungen ist derart, dass eine wirksame Dosierungshöhe erhalten wird.

[0096] Die Tabletten, Pastillen, Pillen und Kapseln und dergleichen können auch das folgende enthalten: Bindemittel, wie Tragantgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Streckmittel, wie Dicalciumphosphat; ein Disintegrationsmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und dergleichen; ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat; und ein Süßungsmittel, wie Saccharose, Fructose, Lactose oder Aspartam, oder ein Aromatisierungsmittel, wie Pfefferminze, Wintergrünöl oder Kirscharoma, kann zugesetzt werden. Wenn die Einheitsdosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger, beispielsweise ein pflanzliches Öl oder ein Polyethylenglykol, enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Überzüge oder zur sonstigen Modifizierung der physikalischen Form der festen Einheitsdosierungsform vorhanden sein. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Gelatine, Wachs, Schellack oder Zucker und dergleichen überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung, Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und einen Aromastoff, wie Kirsch- oder Orangenaroma, enthalten. Natürlich sollte jedes bei der Herstellung einer derartigen Einheitsdosierungsform verwendete Material pharmazeutisch akzeptabel und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Ferner kann die aktive Verbindung in Zubereitungen und Vorrichtungen mit nachhaltiger Freisetzung eingearbeitet werden.

[0097] Die Verbindungen oder Zusammensetzungen können ferner durch Infusion oder Injektion intravenös oder intraperitoneal verabreicht werden. Lösungen der aktiven Verbindung oder von deren Salzen können in Wasser, optional mit einem nicht-toxischen grenzflächenaktiven Mittel gemischt hergestellt werden. Dispersionen können ebenfalls in Glycerin, flüssigen Polyethylenglykolen, Triacetin und Gemischen derselben und in Ölen hergestellt werden. Unter üblichen Bedingungen der Lagerung und Verwendung enthalten diese Zubereitungen ein Konservierungsmittel, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0098] Zur Injektion oder Infusion geeignete pharmazeutische Dosierungsformen können sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen oder sterile Pulver, die den Wirkstoff umfassen, die zur unmittelbaren Zubereitung steriler injizierbarer oder infundierbarer Lösungen oder Dispersionen angepasst sind, die optional in Liposomen verkapselt sind, umfassen. In allen Fällen sollte die letztendliche Dosierungsform unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung steril, fluid und stabil sein. Der flüssige Träger oder das flüssige Vehikel können ein Lösemittel oder ein flüssiges Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, ein Polyol (beispielsweise Glycerin, Propylenglykol, flüssige Polyethylenglykole und dergleichen), pflanzliche Öle, nicht-toxische Glycerylerster und geeignete Gemische derselben umfasst. Die passende Fluidität kann beispielsweise durch die Bildung von Liposomen, durch das Aufrechterhalten der erforderlichen Teilchengröße im Falle von Dispersionen oder durch die Verwendung von grenzflächenaktiven Mitteln beibehalten werden. Die Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antimykotische Mittel, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimerosal und dergleichen, beigebracht werden. In vielen Fällen ist es günstig, isotonische Mittel, beispielsweise Zucker, Puffer oder Natriumchlorid, einzuarbeiten. Eine längere Absorption der injizierbaren Zusammensetzungen kann durch die Verwendung von die Absorption verzögern Mitteln, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine, in den Zusammen-

setzungen beigebracht werden.

[0099] Sterile injizierbare Lösungen können durch Einarbeiten der aktiven Verbindung in der erforderlichen Menge in dem geeigneten Lösemittel mit verschiedenen der anderen, oben aufgezählten Bestandteile, die erforderlich sind, und anschließende Filtrationssterilisierung hergestellt werden. Im Falle steriler Pulver zur Herstellung steriler injizierbarer Lösungen sind die bevorzugten Herstellungsverfahren Vakuumtrocknungs- und Gefrieretrocknungstechniken, die ein Pulver aus dem Wirkstoff plus einem zusätzlichen gewünschten Bestandteil, der in den zuvor sterilfiltrierten Lösungen vorhanden ist, ergeben.

[0100] Zur topischen Verabreichung können die vorliegenden Verbindungen in reiner Form appliziert werden, d.h. wenn sie Flüssigkeiten sind. Es ist jedoch allgemein günstig, sie als Zusammensetzungen oder Formulierungen in Kombination mit einem dermatologisch akzeptablen Träger, der ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein kann, auf die Haut zu verabreichen.

[0101] Verwendbare feste Träger umfassen feinzerteilte Feststoffe, wie Talkum, Ton, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Aluminiumoxid und dergleichen. Verwendbare flüssige Träger umfassen Wasser, Alkohole oder Glykole oder Wasser-Alkohol/Glykol-Mischungen, in denen die vorliegenden Verbindungen in wirksamen Mengen, optional mit Hilfe von nicht-toxischen grenzflächenaktiven Mitteln gelöst oder dispergiert werden können. Adjuvanzien, wie Duftstoffe und weitere antimikrobielle Mittel, können zur Optimierung der Eigenschaften für einen gegebenen Zweck zugegeben werden. Die gebildeten flüssigen Zusammensetzungen können ausgehend von absorbierenden Kissen, die zur Imprägnierung von Bandagen und anderen Auflagen verwendet werden, appliziert werden oder auf die betroffene Fläche unter Verwendung von Sprühvorrichtungen des Pumpentyps oder Aerosolsprühvorrichtungen gesprüht werden. Dickungsmittel, wie synthetische Polymere, Fettsäuren, Fettsäuresalze und -ester, Fettalkohole, modifizierte Cellulose oder modifizierte Mineralmaterialien, können ebenfalls mit flüssigen Trägern unter Bildung von verteilbaren Pasten, Gelen, Salben, Seifen und dergleichen zur direkten Applikation auf die Haut des Nutzers verwendet werden.

[0102] Verwendbare Dosierungen der Verbindungen der Formel I können durch Vergleichen von deren In-vitro-Aktivität und In-vivo-Aktivität bei Tiermodellen bestimmt werden. Verfahren zur Extrapolation wirksamer Dosierungen bei Mäusen und anderen Tieren auf Menschen sind einschlägig bekannt; siehe beispielsweise US-Patent Nr. 4 938 949.

[0103] Die Verbindung wird günstigerweise in Einheitsdosierungsform, die beispielsweise etwa 0,05 mg bis etwa 500 mg, günstigerweise etwa 0,1 mg bis etwa 250 mg, noch besser etwa 1 mg bis etwa 150 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosierungsform enthält, verabreicht. Die gewünschte Dosis kann günstigerweise in einer Einzeldosis oder als geteilte Dosen, die in passenden Abständen, beispielsweise als zwei, drei, vier oder mehr Teildosen pro Tag verabreicht werden, präsentiert werden. Die Teildosis selbst kann weiter, beispielsweise in eine Zahl diskreter, locker beabstandeter Verabreichungen, geteilt werden.

[0104] Die Zusammensetzungen können günstigerweise oral, sublingual, transdermal oder parenteral mit Dosismengen von etwa 0,01 bis etwa 150 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg und noch günstiger etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht des Säugers verabreicht werden.

[0105] Zur parenteralen Verabreichung werden die Verbindungen in wässriger Lösung in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 10 %, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 7 % präsentiert. Die Lösung kann andere Bestandteile, wie Emulgatoren, Antioxidationsmittel oder Puffer, enthalten.

[0106] Das exakte Protokoll zur Verabreichung der Verbindungen und Zusammensetzungen, die hier offenbart sind, hängt zwangsläufig von den Bedürfnissen des behandelten individuellen Subjekts, der Art der Behandlung und natürlich dem Urteil des behandelnden Arztes ab.

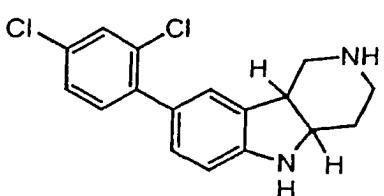
[0107] Die Fähigkeit einer Verbindung gemäß der Erfindung zur Wirkung als 5-HT-Rezeptoragonist und -antagonist kann auch unter Verwendung von einschlägig bekannten In-vitro- und In-vivo-Tests bestimmt werden. Die Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, die als entweder Agonisten oder Antagonisten von einem oder mehreren 5-HT-Rezeptorsubtypen wirken. Die Verbindungen der Erfindung sind 5-HT-Liganden, die typischerweise >50 % eines radioaktiv markierten Testliganden von einem oder mehreren 5-HT-Rezeptorsubtypen mit einer Konzentration von 1 µM verdrängen. Die zum Testen einer derartigen Verdrängung verwendeten Verfahren sind dem Fachmann bekannt und ohne weiteres verfügbar. Siehe beispielsweise L.W. Fitzgerald et al., Mol. Pharmacol. 2000, 57, 1, 75–81; und D.B. Wainscott et al., J. Pharmacol Exp. Ther., 1996, 276, 2, 720–727.

[0108] Die Erfindung wird nun durch die folgenden nicht beschränkenden Beispiele erläutert.

BESCHREIBUNG BEVORZUGTER AUSFÜHRUNGSFORMEN

Beispiel 1

8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



[0109] In einem 50-ml-Kolben wurde tert.-Butyl-8-(2,4-dichlorphenyl)-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat (215 mg) in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 5 ml Trifluoressigsäure wurde das Reaktionsgemisch 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingeengt und dann mit 5 M Natriumhydroxid verdünnt. Nach drei Ethylacetatextraktionen wurden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein rohes Material erhalten wurde, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde (0,5/5/93,5 Ammoniumhydroxid/Methanol/Dichlormethan), wobei 101 mg (62 %) der Titelverbindung als weißlicher Feststoff erhalten wurden.
MS (ESI+) für $C_{17}H_{16}NCl_2$ m/z 319, 1 ($M+H^+$).

[0110] Das Zwischenprodukt tert.-Butyl-8-(2,4-dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat wurde wie folgt hergestellt.

a. 8-Brom-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

[0111] In einen 200-ml-Sammelkolben wurde 8-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (24 mmol, 6,02 g) in 60 ml Trifluoressigsäure gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumcyanoborhydrid (72 mmol, 4,52 g) wurde portionsweise während 15 min zugegeben. Die Reaktion wurde 90 min lang bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 60 ml 6 N HCl versetzt und 1 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 25 % Natriumhydroxid basisch gemacht. Nach drei Chloroformextraktionen wurden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein rohes dunkelorangefarbenes Öl erhalten wurde. Das rohe Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (0,5/3,5/96 Ammoniumhydroxid, Methanol, Dichlormethan), wobei 2,9 g (48 %) 8-Brom-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol als weißlicher Schaum erhalten wurden.

HRMS (FAB) ber. für $C_{11}H_{13}BrN_2$ +H 253,0341, gef. 253,0340.

b. tert.-Butyl-8-brom-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat

[0112] In einem mit einem Zugabetrichter ausgestatteten 250-ml-Kolben wurde 8-Brom-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (11,1 mmol, 2,82 g) mit 44 ml Tetrahydrofuran und 55 ml Wasser verdünnt. Eine einzige Portion Kaliumcarbonat (16,7 mmol, 2,3 g) wurde zugegeben und anschließend folgte die langsame Zugabe einer Lösung von Di-tert.-butyl-dicarbonat (12,2 mmol, 2,66 g) in 11 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 h 45 min wurden die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum entfernt. Nach drei Ethylacetatextraktionen wurden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein rohes orangegegelbes Öl erhalten wurde. Dieses rohe Material wurde durch Flashchromatographie gereinigt (20 % Ethylacetat/Heptan), wobei 2,7 g (69 %) von tert.-Butyl-8-brom-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat als weißlicher Schaum erhalten wurden.
MS (ESI+) für $C_{16}H_{21}N_2BrO_2$ m/z 353,0 ($M+H^+$).

c. tert.-Butyl-8-(2,4-dichlorphenyl)-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat

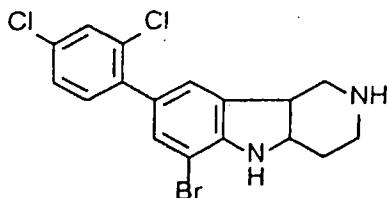
[0113] In einen 100-ml-Kolben, der mit tert.-Butyl-8-brom-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat (1,0 mmol, 0,35 g) und 20 ml Benzol beschickt war, wurden 2 M Natriumcarbonat (1,7 ml) und anschließend 2,4-Dichlorphenylboronsäure (2,0 mmol, 0,38 g) gegeben. Bis(triphenylphosphin)palladi-

um(II)-chlorid (0,5 mmol, 0,035 g) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingeengt und dann mit 1 M NaOH verdünnt. Nach drei Ethylacetatextraktionen wurden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei rohes Material erhalten wurde, das durch Säulenchromatographie (15 % Ethylacetat/Heptan) gereinigt wurde, wobei ein Gemisch aus Ausgangsmaterial und Produkt erhalten wurde. Dieses Material wurde den obigen Reaktionsbedingungen erneut unterzogen und anschließend der gleichen Aufarbeitung unterzogen. Dieses Material wurde durch Säulenchromatographie (10:10:80 Aceton:Dichlormethan:Heptan) gereinigt, wobei 215 mg (51 %) tert.-Butyl-8-(2,4-dichlorphenyl)-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat als Schaum erhalten wurden.

MS (ESI+) für $C_{22}H_{24}N_2Cl_2O_2$ m/z 418,9 ($M+H^+$)⁺.

Beispiel 2

6-Brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol:



[0114] Ein mit einem Rückflusskühler ausgestatteter 200-ml-Rundkolben wurde mit tert.-Butyl-8-brom-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat (2,30 g, 6,51 mmol), 2,4-Dichlorboronsäure (2,0 g, 10,5 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (0,457 g, 0,65 mmol), Benzol (65,1 ml) und 2 M wässriges Na₂CO₃ (10,74 ml, 21,48 mmol) beschickt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h auf 80 % erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und zwischen 1 N NaOH und Ethylacetat (2X) verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und auf 2,03 g (74 %) tert.-Butyl-8-(2,4-dichlorphenyl)-1,3,4,4a,5,9b-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-carboxylat als weißer Schaum eingeengt.

[0115] Das gebildete Indol wurde in einen mit einem Rückflusskühler ausgestatteten 250-ml-Rundkolben zusammen mit Di(tert.-butyl)dicarbonat (5,2 g, 23,85 mmol), Dioxan (48 ml) und Diisopropylethylamin (1,66 ml, 9,54 mmol) eingetragen. Das Gemisch wurde 3,5 h auf 92 °C erhitzt und auf Umgebungstemperatur gekühlt. Es wurde zwischen 1 N NaOH und Ethylacetat (2X) verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei ein rohes klares Öl erhalten wurde. Das rohe Öl wurde auf einer 90-g-Silica-Biotage-Säule unter Verwendung von 20 % Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, wobei 5,63 g eines Gemisches des Produkts im Gemisch mit überschüssigem Di(tert.-butyl)dicarbonat erhalten wurden. Das überschüssige Dicarbonat wurde durch Verdünnen des Gemisches in 20 ml CH₂Cl₂ und anschließend Zugabe von 2 M NH₃ in MeOH (31,5 ml) entfernt. Nach 4 h Rühren wurden weitere 31,5 ml 2 M NH₃ in MeOH zugegeben. Ein Niederschlag wurde beobachtet. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1,5 h lang gerührt, unter Vakuum eingeengt und zwischen 1 N wässrigem NaOH und CH₂Cl₂ (2X) verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und auf 3,54 g eines rohen Öls eingeengt. Das rohe Material wurde auf einer 90-g-Silica-Biotage-Säule unter Verwendung eines Gradienten von 10–20 % Ethylacetat in Heptan gereinigt, wobei 2,03 g (83 %) von Di(tert.-butyl)-8-(2,4-dichlorphenyl)-3,4,4a,9b-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxylat erhalten wurden. Wegen Rotationskonformeren war das ¹H-NMR-Spektrum nicht interpretierbar. MS (ESI+) für $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_4$ m/z 541,0 ($M+Na+H^+$)⁺.

[0116] Ein trockener 25-ml-Rundkolben wurde mit Di(tert.-butyl)-8-(2,4-dichlorphenyl)-3,4,4a,9b-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxylat (0,38 g, 0,74 mmol), DMF (10 ml), N-Bromsuccinimid (0,21 g, 1,11 mmol) beschickt und 18 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Hochvakuum eingeengt, um DMF zu entfernen, und zwischen Wasser und Ethylacetat (2X) verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei 461 mg eines rohen orangefarbenen Öls erhalten wurden. Reinigung des rohen Materials auf einer 40-g-Silica-Biotage-Säule unter Verwendung von 10 % Ethylacetat in Heptan ergaben 217 mg (50 %) von Di(tert.-butyl)-6-brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-3,4,4a,9b-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxylat als blaßgelben Schaum.

[0117] Ein 100-ml-Rundkolben wurde mit einer Lösung von Di(tert.-butyl)-6-brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-3,4,4a,9b-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxylat (0,27 g, 0,45 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) beschickt und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Trifluoressigsäure (5 ml) wurde über eine Pipette zugegeben, das Eisbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 1,5 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsge-

misch wurde dann unter Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde zwischen 5 N NaOH und Ethylacetat (2X) verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei 280 mg eines rohen gelben Öls erhalten wurden. Das rohe Material wurde auf einer 40-g-Silicagel-Biotage-Säule unter Verwendung von 5 % Methanol in CH_2Cl_2 als Elutionsmittel gereinigt, wobei 151 mg (85 %) 6-Brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol als weißer Schaum erhalten wurden:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3 H), 7,10 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,14-2,86 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 3H);

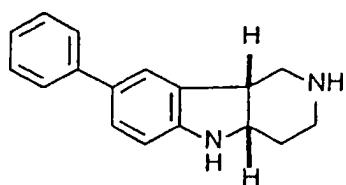
IR (diffuse Reflexion) 2937, 2851, 1615, 1572, 1460, 1359, 1314, 1303, 1237, 1102, 1032, 869, 816, 761, 744 cm^{-1} .

OAMS tragende Ionen bei: ESI+ 398,8;

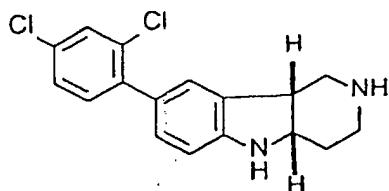
HRMS (FAB) ber. für $C_{17}H_{15}BrCl_2N_2 + H_2$ 396, 9874, gef. 396, 9867.

[0118] Unter Verwendung von zu den hier beschriebenen ähnlichen Verfahren können die folgenden Verbindungen ebenfalls hergestellt werden.

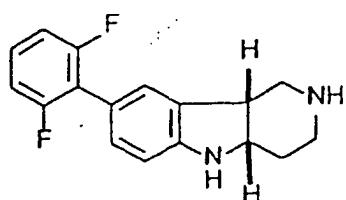
(4aS,9bR)-8-Phenyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



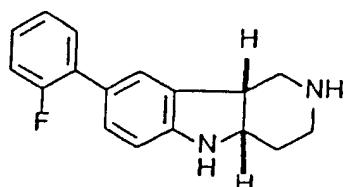
(4aS,9bR)-8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



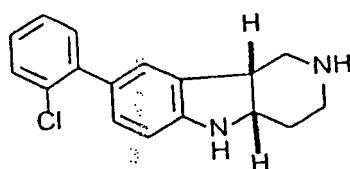
(4aS,9bR)-8-(2,6-Difluorophenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



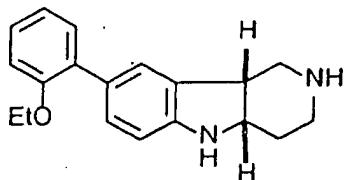
(4aS,9bR)-8-(2-Fluorophenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



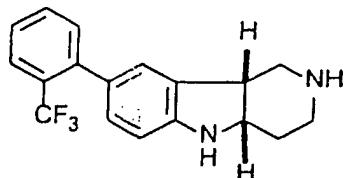
(4aS,9bR)-8-(2-Chlorophenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



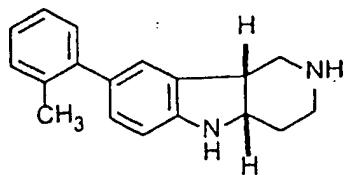
(4aS,9bR)-8-(2-Ethoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



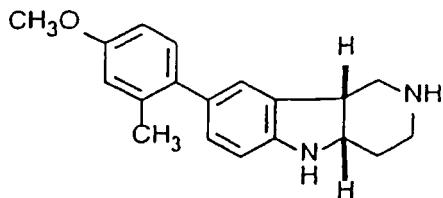
(4aS,9bR)-8-(2-Trifluormethylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



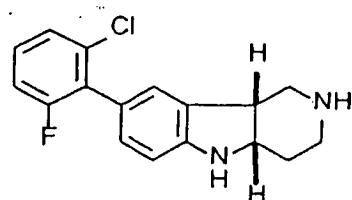
(4aS,9bR)-8-(2-Methylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



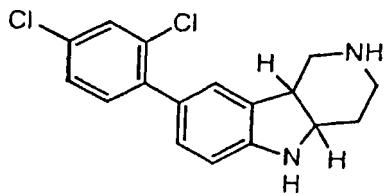
(4aS,9bR)-8-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



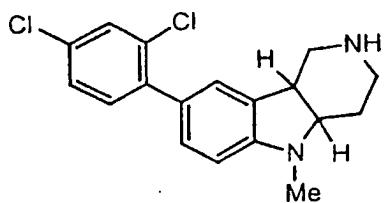
(4aS,9bR)-8-(2-Chlor-6-fluorophenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



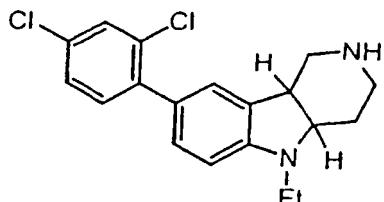
8-(2,4-Dichlorophenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol



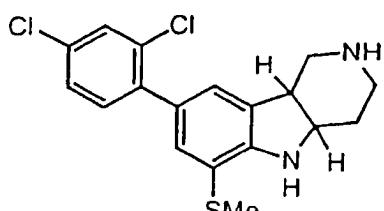
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



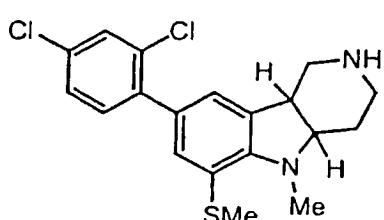
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



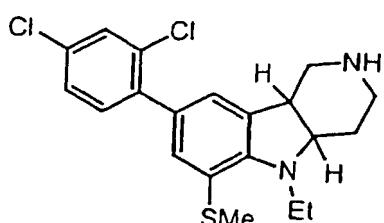
8-(2,4-Dichlorophenyl)-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



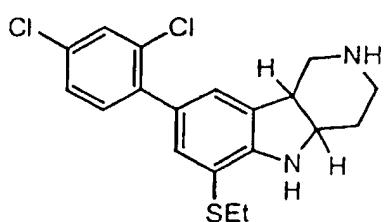
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



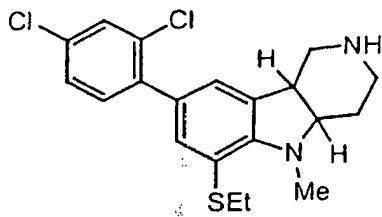
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-ethyl-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



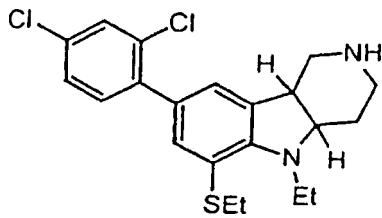
8-(2,4-Dichlorophenyl)-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



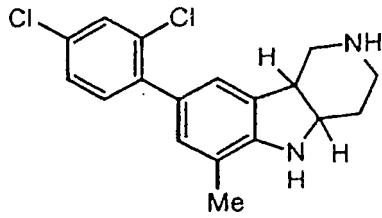
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



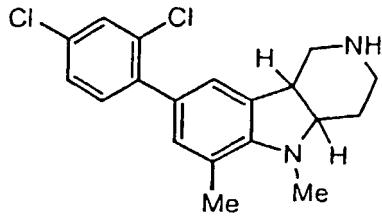
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-ethyl-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



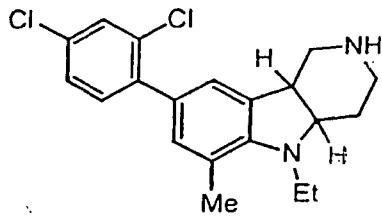
8-(2,4-Dichlorophenyl)-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



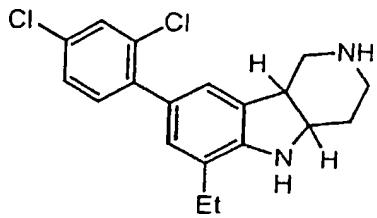
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



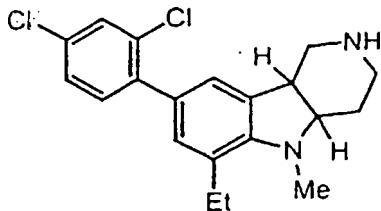
8-(2,4-Dichlorophenyl)-5-ethyl-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



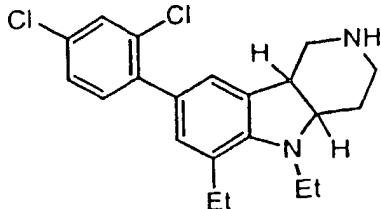
8-(2,4-Dichlorophenyl)-6-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-6-ethyl-2,3,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

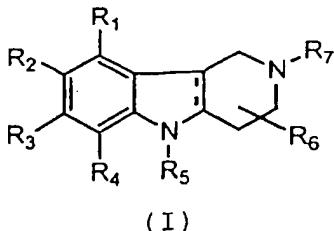


8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-6-ethyl-2,3,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol



Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkenyl, $-OR_8$, $-SR_8$, $-C(=O)Ar$, Ar oder $-C_{1-8}$ -Alkylen-Ar bedeuten, wobei mindestens einer der Reste von R_1 , R_2 , R_3 oder R_4 Ar ist;

R_5 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Het, $R_{10}C(=O)-$, $R_{10}OC(=O)-$, $R_{10}SO_2-$, $R_9R_8NC(=O)-$, $R_{10}C(=S)-$, $R_{10}SC(=O)-$, $R_9R_8NC(=S)-$, $R_{10}SO_2-$, $R_9R_8NSO_2-$, $R_{10}S(=O)-$, $R_9R_8NS(=O)-$, R_d-C_{1-8} -Alkylen- oder R_d-C_{1-8} -Alkylen-C(=O) – bedeutet;

R_6 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet;

R_7 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, Halogen- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkenyl, C_{1-8} -Alkanoyl, Halogen- C_{1-8} -alkanoyl, $-C(=O)OR_8$, $-C(=O)Ar$, Ar oder $-C_{1-8}$ -Alkylen-Ar bedeutet;

jedes R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, Halogen- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkenyl, Ar oder C_{1-8} -Alkylen-Ar bedeutet; oder R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinoring bilden;

jeder Rest R_{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, Halogen- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkenyl, Ar oder $-C_{1-8}$ -Alkylen-Ar bedeutet;

die durch – dargestellte Bindung nicht vorhanden oder vorhanden ist;

jedes Ar unabhängig voneinander Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

jedes C_{1-8} -Alkylen optional ungesättigt ist;

jedes Aryl oder Heteroaryl optional mit einem oder mehreren Resten von C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkenyl, Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_8$, $-CF_3$, $-OCF_3$, SR_c , $-SO_2NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-NR_cC(=O)R_c$, $-NR_cC(=O)NR_aR_b$, $-CO_2R_c$ oder $-C(=O)R_c$ substituiert ist;

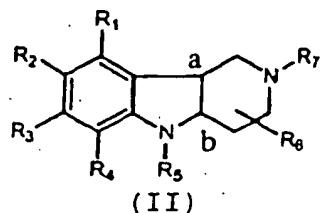
R_a und R_b jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder C_{3-8} -Cycloalkenyl bedeutet; oder R_a und R_b zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinoring bilden;

jeder Rest R_c unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder C_{3-8} -Cycloalkenyl bedeutet;

R_d Aryl, Het, Heteroaryl, $R_{10}CO_2-$, $R_{10}C(=O)-$, $R_{10}OC(=O)-$, $R_{10}O-$, $R_{10}O-C_{1-8}$ -Alkylen-O-, $R_{10}S-$, $R_{10}C(=S)-$, $R_{10}S(=O)-$, $R_{10}SC(=O)-$, $R_{10}C(=O)N(R_{10})-$, $R_{10}C(=S)N(R_{10})-$, R_9R_8N- , $R_9R_8NC(=O)-$, $R_9R_8NC(=S)-$, $R_9R_8NS(=O)-$, $R_9R_8NSO_2-$, $R_{10}S(=O)N(R_{10})-$, $R_{10}SO_2N(R_{10})-$ bedeutet;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, die eine Verbindung der Formel (II):

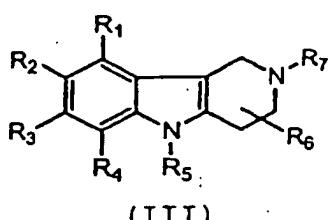


ist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Wasserstoffe an den mit a und b gekennzeichneten Positionen trans zueinander sind.

4. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Wasserstoffe an den mit a und b gekennzeichneten Positionen cis zueinander sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1, die eine Verbindung der Formel (III):



ist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ oder R₃ Wasserstoff, Halogen, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar; beispielsweise Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₈-Alkyl; Wasserstoff oder Halogen oder C₁₋₈-Alkyl bedeuten.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ Halogen, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar; beispielsweise Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeutet.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin Ar Aryl oder Heteroaryl; beispielsweise 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl; oder 2,4-Dichlorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl bedeutet.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₄ Wasserstoff, Halogen, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkenyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar; beispielsweise Wasserstoff, Halogen, C₁₋₈-Alkyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar; Wasserstoff oder Halogen, C₁₋₈-Alkyl, -OR₈, -SR₈, Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar bedeutet.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin R₂ Ar oder -C₁₋₈-Alkylen-Ar; beispielsweise Aryl, wie 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl oder 2-Chlor-6-fluorphenyl, bedeutet.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₅ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl oder R_a-C₁₋₈-Alkylen-, beispielsweise Wasserstoff; oder C₁₋₈-Alkyl, R₈R₉NC(=O)CH₂-, HO(CH₂)₂- oder Aryloxy (CH₂)₂-; oder tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycarbonyl bedeutet.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₆ Wasserstoff ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₇ Wasserstoff ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₇ tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycar-

bonyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

(4aS,9bR)-8-Phenyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2,6-Difluorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2-Fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2-Chlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2-Ethoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2-Trifluormethylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(2-Methylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 (4aS,9bR)-8-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol oder
 (4aS,9bR)-8-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

16. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-6-(methylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-6-(ethylthio)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-6-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-6-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyl-6-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-5-ethyl-6-ethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol;
 8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol;
 6-Brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

17. Verbindung nach Anspruch 16, nämlich 8-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol.

18. Verbindung nach Anspruch 16, nämlich 6-Brom-8-(2,4-dichlorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und ein pharmazeutisch akzeptables Streckmittel umfasst.

20. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der medizinischen Diagnose oder Therapie, beispielsweise der Behandlung einer Erkrankung oder Störung des Zentralnervensystems, wie Angst, Fettsucht, Depression, oder einer stressbedingten Erkrankung.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Erkrankung oder Störung des Zentralnervensystems.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Erkrankung oder Störung des Zentralnervensystems Angst, Fettsucht, Depression oder eine stressbedingte Erkrankung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen