



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 03 214 T2 2004.04.29**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 226 120 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 03 214.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/10913**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 987 215.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/032647**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 209/56**

A61K 31/404, C07D 409/06, A61P 25/24

(30) Unionspriorität:

9926301 05.11.1999 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

GASTER, Laramie Mary, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; HEIGHTMAN, Thomas Daniel, Harlow, Essex CM19 5AW, GB

(54) Bezeichnung: **BENZ[F]INDOLE ZUR VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON 5HT-REZEPTOR RELATIER-
TEN STÖRUNGEN**

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 eingelegt, 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.

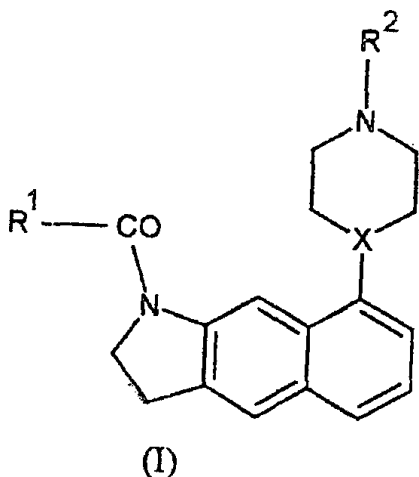
Beschreibung

Rest der Formel (i)

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Naphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel, die sie enthalten, und auf ihre Verwendung zur Behandlung verschiedener Störungen.

[0002] WO 98/50358, WO 98/50346, WO 98/47868, WO 98/47885, WO 98/50543 und WO 99/31086 offenbaren alle eine Reihe von neuen Verbindungen, von denen behauptet wird, dass sie kombinierte 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoraffinität besitzen, und die zur Behandlung von verschiedenen ZNS-Störungen nützlich sind. Sowohl WO 97/36867 als auch WO 98/14433 offenbaren eine Reihe von Lactamderivaten, von denen behauptet wird, dass sie selektive Agonisten oder Antagonisten von einem oder von beiden der 5-HT_{1A} und 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind. Sowohl WO 94/21619 als auch EP 0701819 offenbaren eine Reihe von Naphthalinderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5-HT_{1A}-Rezeptorliganden sind.

[0003] Eine strukturell davon verschiedene Klasse von Verbindungen ist jetzt gefunden worden, die auch kombinierte 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoraffinität aufweisen. Es wird erwartet, dass derartige Verbindungen zur Behandlung und Prophylaxe von verschiedenen Störungen nützlich sein werden. In einer ersten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung deshalb eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereit:

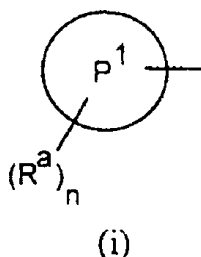


in welcher

X N oder CH ist;

R² ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest ist; und

R¹ aus einem Rest der Formel (i) oder (ii) ausgewählt ist:

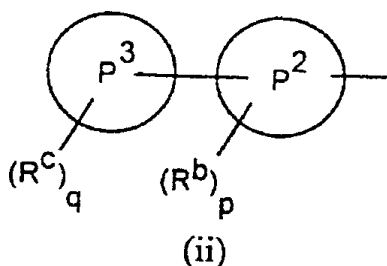


wobei P¹ eine Phenyl-, Naphthylgruppe, ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring, welcher 1 bis 3 aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält, oder ein Benzo-kondensierter Heteroarylring ist, welcher 1 bis 3 aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

R^a ein Halogenatom, ein C₁₋₆-Alkylrest, C₃₋₆-Cycloalkylrest, eine Gruppe CF₃, ein C₁₋₆-Alkoxyrest, eine Gruppe OCF₃, eine Hydroxy-, Cyano-, Nitrogruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-Alkyl-, COC₁₋₆-Alkylrest, ein Rest CO₂R⁵, SO₂R⁵, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, oder SO₂NR⁵R⁶ ist, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest sind;

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

Rest der Formel (ii)



in welcher P² und P³ unabhängig wie vorstehend P¹ definiert sind;

R^b und R^c unabhängig wie vorstehend R^a definiert sind;

p und q unabhängig wie vorstehend n definiert sind.

[0004] C₁₋₆-Alkylreste, ob alleine oder als Teil eines anderen Restes, können geradkettig oder verzweigt sein. Soweit hier verwendet soll der Ausdruck Naphthylrest, wenn nicht anders erwähnt, sowohl Naphth-1-yl- als auch Naphth-2-yl-Gruppen kennzeichnen. Der Ausdruck "Halogenatom" wird hier verwendet, um, wenn nicht anders erwähnt, eine Gruppe, ausgewählt aus einem Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, zu beschreiben.

[0005] X ist vorzugsweise N.

[0006] Wenn R² ein C₁₋₆-Alkylrest ist, ist eine bevorzugte Gruppe eine Methylgruppe.

Innerhalb der Definition von R¹ in Formel (i)

[0007] Wenn P¹ ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring ist, schliessen geeignete Beispiele eine Thienyl-,

Furyl-, Pyrrolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- und Pyrazinylgruppe ein. Wenn P^1 ein Benzo-kondensierter Heteroaroring ist, schliessen geeignete Beispiele eine Indolyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Quinoliny- oder Isoquinolinygruppe ein. Die heterocyclischen Ringe können an den Rest des Moleküls über jedes geeignete C-Atom oder, wenn vorhanden, über ein Stickstoffatom verbunden sein. Vorzugsweise ist P^1 eine Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl- oder Pyrazolylgruppe. Am meisten bevorzugt ist P^1 eine Phenylgruppe.

[0008] Wenn n nicht 0 ist, ist R^a vorzugsweise ein Halogenatom (insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom), ein C_{1-6} -Alkylrest (insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder t-Butylgruppe), eine Gruppe CF_3 , eine Cyanogruppe, ein C_{1-6} -Alkoxyrest (insbesondere eine Methoxy- oder Ethoxygruppe) oder SO_2R^5 , wobei R^5 eine Methylgruppe ist. Wenn n 2 oder 3 ist, können die Reste R^a gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise ist n 1 oder 2.

Innerhalb der Definition von R^1 in Formel (ii)

[0009] Geeignete P^2 - und P^3 -Reste schliessen solche, die für P^1 vorstehend aufgelistet sind, ein. Ein bevorzugter P^2 -Rest ist eine Phenylgruppe.

[0010] R^b und R^c sind bevorzugt Halogenatome (insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom), ein C_{1-6} -Alkylrest (insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder t-Butylgruppe), eine Gruppe CF_3 , ein C_{1-6} -Alkoxyrest (insbesondere eine Methoxy- oder Ethoxygruppe). Wenn p und/oder q 2 oder 3 ist/sind, können die Reste R^b beziehungsweise R^c gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise ist p 0 oder 1. Vorzugsweise ist q 0, 1 oder 2.

[0011] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

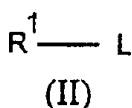
2,3-Dihydro-1-(4-trifluormethylbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol, 2,3-Dihydro-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol, 2,3-Dihydro-1-(4-ethoxybenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol, 2,3-Dihydro-1-(5-chlorthiophen-2-carbonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0012] Die Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze bilden. Es ist ersichtlich, dass für die medizinische Verwendung die Salze der Verbindungen der Formel (I) pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträglich Salze werden dem Fachmann offensichtlich sein und schliessen solche mit ein, die in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 beschrieben sind, wie Säureadditionssalze gebildet mit anorganischen Säuren, z. B. Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefel-, Salpeter- oder Phosphorsäure; und organische Säuren wie z. B. Bernstein-, Malein-, Essig-, Fumar-, Zitronen-, Wein-, Benzoe-, p-Toluolsulfon-, Methansulfon- oder Naphthalinsulfonsäure.

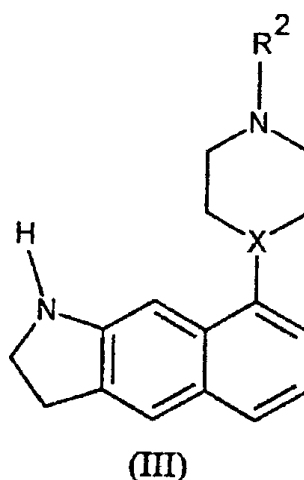
[0013] Die Verbindungen der Formel (I) können in kristalliner oder nichtkristalliner Form hergestellt werden, und können, wenn kristallin, wahlweise hydratisiert oder solvatisiert sein. Diese Erfindung schliesst in ihrem Schutzbereich stöchiometrische Hydrate, sowie Verbindungen, die variable Mengen von Wasser enthalten, mit ein.

[0014] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen (z. B. Diastereomere und Enantiomere) vorkommen und die Erfindung erstreckt sich auf jede dieser stereoisomeren Formen und auf Gemische daraus, einschliesslich Racemate. Die verschiedenen stereoisomeren Formen können mit den üblichen Methoden voneinander getrennt werden, oder jedes gegebene Isomer kann durch stereospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf jede tautomere Form und Gemische davon.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) bereit, welches das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II) umfasst:



in welcher R^1 wie in Formel (I) definiert ist und L ein aktivierter Carbonsäurerest ist, mit einer Verbindung der Formel (III);



in welcher R^2 wie in Formel (I) definiert ist und gegebenenfalls nachfolgend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

[0016] Geeignete aktivierte Carbonsäurereste schliessen Acylchloride oder Acylbromide ein. Aktivierte Verbindungen der Formel (II) können auch durch die Reaktion der korrespondierenden Carbonsäure mit einem Kupplungsmittel wie Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol oder Diphenylphosphorylazid hergestellt werden. Verbindungen der Formeln (II) und (III) werden typischerweise in einem in-

erten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur oder bei erhöhter Temperatur in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, miteinander umgesetzt.

[0017] Es wird dem Fachmann offensichtlich sein, dass es nötig sein kann, bestimmte reaktive Substituenten während einiger der vorstehend erwähnten Verfahren zu schützen. Standardschutz- und -entschutzungstechniken, wie die in Greene T. W. "Protective groups in organic synthesis", New York, Wiley (1981) beschriebenen, können verwendet werden. Zum Beispiel können primäre Amine als Phthalimid-, Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Tritylderivate geschützt werden.

[0018] Carbonsäuregruppen können als Ester geschützt werden. Aldehyd- oder Ketongruppen können als Acetale, Ketale, Thioacetale oder Thioketale geschützt werden. Entschützung derartiger Gruppen wird durch Verwendung üblicher Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, erreicht.

[0019] Die Intermediate der Formeln (II) und (III) sind kommerziell erhältlich und können durch Methoden, die hier beschrieben werden, oder durch dazu analoge Methoden oder durch Standardverfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, hergestellt werden. Pharmazeutisch verträgliche Salze können wie üblich durch Reaktion mit der geeigneten Säure oder dem geeigneten Säurederivat hergestellt werden.

[0020] Die Beteiligung von Serotoninrezeptoren bei einer Anzahl an pharmakologischen Wirkungen wurde durch R. A. Glennon in "Serotonin Receptors: Clinical Implications", Neuroscience and Behavioural Reviews, 1990, 14, 35 und durch L. O. Wilkinson und C. T. Dourish in "Serotonin Receptor Subtypes: Basic and Clinical Aspects" S. Peroutka Ed., John Wiley and Sons, New York, 1991, p. 147, in Übersichtsartikeln besprochen.

[0021] Serotonin- (5-hydroxytryptamin; 5-HT) Rezeptoren wurden mit einer Reihe von pharmakologischen Wirkungen, einschließlich Störungen des Gemütszustandes einschließlich Depressionen, jahreszeitlich eintretender Störung und Dysthymie, Angstzuständen, einschliesslich generellen Angstzuständen, Panikzuständen, Kältephobie, Soziale Phobie, zwanghafte Persönlichkeitsstörungen (OCD) und post-traumatisches Stresssyndrom; Störungen des Gedächtnisses, einschließlich Demenz, amnestische Störungen und altersbedingte Gedächtnisschwäche; Störungen des Essverhaltens, einschließlich Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus), motorische Störungen wie Parkinsonsche Krankheit, Demenz bei der Parkinsonschen Krankheit, neuroleptisch induzierte Parkinsonsche Krankheit und langsam eintretende Dyskinesie, wie auch anderen psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht. Es wurde gezeigt, dass Serotoninrezeptorliganden bei der Behandlung von Emesis und Übelkeit Verwendung finden sowie bei endokrinen Störungen wie Hyperlactinaemie, Vasospasmen (besonders im zerebralen Gefäßsystem), zerebellare Ataxie und Bluthochdruck, sowie bei Krankheiten des Gastrointestinaltraktes, wenn Veränderungen der Motilität und Sekretion eine Rolle spielen. Sie können auch bei der Behandlung von sexuellen Dysfunktionen und von Hypothermie verwendet werden.

[0022] Liganden mit hoher Affinität für die 5-HT₁-Rezeptoren sind gut bekannt dafür, dass sie therapeutischen Nutzen für die Behandlung der vorstehend erwähnten Zustände haben. Zum Beispiel: WO 95/31988 bezieht sich auf die Verwendung eines 5-HT_{1D}-Rezeptor-Antagonisten zusammen mit einem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Antagonisten, um ZNS-Störungen, endokrine Störungen und GI-Störungen zu behandeln; K. Rasmussen (Annual Reports in Medicinal Chemistry, (1995) 30, 1) beschreibt den Nutzen von 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten und partiellen Agonisten bei der Behandlung von verschiedenen ZNS-Störungen; P. Trouillas (Progress in Brain Research, C.I. de Zeeuw, P. Stara and J. Voogd, Hrsg. 1997, 144, 589) und G. Maura (J. Neurochemistry, 1996, 66, 202) schlagen vor, daß die Verabreichung von Agonistenliganden, die selektiv für den 5-HT_{1A}-Rezeptor oder für sowohl den 5-HT_{1A}-Rezeptor als auch den 5-HT_{1D}-Rezeptor sind, eine wirksame Behandlung für humane Ataxia des Cerebellums bereitstellen sollte.

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz für die Verwendung zur Behandlung der vorstehend genannten Störungen bereit.

[0024] Insbesondere stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz für die Verwendung zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen bereit.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen (insbesondere die vorstehend erwähnten Störungen), in welchen ein Ligand mit Affinität für 5-HT₁-Rezeptoren vorteilhaft ist, bereit.

[0026] In noch einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Störungen (insbesondere die vorstehend erwähnten Störungen), in welchen ein Ligand mit Affinität für 5-HT₁-Rezeptoren vorteilhaft ist, bereit, welches das Verabreichen einer sicheren und therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen dieses bedürftigen Patienten umfasst.

[0027] Es wird dem Fachmann offensichtlich sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft zusammen mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden können, zum Beispiel einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor-Antidepressivum (engl. SSRI).

[0028] Die Affinitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren kann mit dem folgenden Radioligan-

den-Bindungsassay bestimmt werden. HEK293-Zellen, die 5-HT_{1A}-Rezeptoren exprimieren (4×10^7 /ml) werden in Tris-Puffer homogenisiert und als 1 ml-Aliquote gelagert. CHO-Zellen, die 5-HT_{1B}-Rezeptoren exprimieren (4×10 Zellen/ml) werden in Tris-Puffer homogenisiert und als 1,5 ml-Aliquote gelagert. CHO-Zellen, die 5-HT_{1D}-Rezeptoren exprimieren ($0,563 \times 10^8$ /ml) werden in Tris-Puffer homogenisiert und als 1 ml-Aliquote gelagert. 0,4 ml einer Zell-Suspension werden bei 37°C 45 min lang in Tris-Mg-HCl-Puffer (pH 7,7) zusammen mit [³H]-5HT (4 nM), für 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren, bzw. zusammen mit [³H]-8-OH DPAT (1 nM), für 5-HT_{1A} Rezeptoren, und mit einem Test-Arzneistoff inkubiert. Jeder Test-Arzneistoff wird bei 10 Konzentrationen (0,01 mM bis 0,3 nM Endkonzentration) getestet, wobei unspezifische Bindung unter Verwendung von 0,01 mM 5-HT bestimmt wird. Das Gesamtvolumen des Assays ist 0,5 ml. Die Inkubation wird durch schnelle Filtration unter Verwendung eines Packard Filtermates gestoppt (Filter in 0,3% Polyethylenimin vor-eingeweicht), und die Radioaktivität wird durch Topcount-Scintillationszählung gemessen. pKi-Werte werden aus dem IC₅₀ berechnet, die durch ein iteratives Geringste-Quadrate-Kurvenanpassungsprogramm erzeugt wurde.

[0029] Alle Beispiele wurden gemäß diesem Radioliganden-Bindungsassay getestet und man fand, dass sie einen pKi von größer als 8,0 bei 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren haben. Die intrinsische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach dem folgenden Verfahren bestimmt werden. HEK293-Zellmembranen, die stabil humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren exprimieren, und CHO-Zellmembranen, die stabil humane 5-HT_{1B}-Rezeptoren exprimieren, werden in HEPES/EDTA-Puffer homogenisiert und als 1 ml-Aliquote gelagert, und [³⁵S]GTPyS-Bindungsstudien werden, im wesentlichen wie von Lazareno et al., (Life Sci., 1993, 52, 449) beschrieben, mit einigen geringfügigen Modifikationen, durchgeführt. Membranen von 10^6 Zellen werden bei 30°C 30 min lang in 20 mM HEPES-Puffer (pH 7,4) in Gegenwart von MgCl₂ (3 mM), NaCl (100 mM), GDP (10 µM) und Ascorbat (0,2 mM), mit oder ohne die Verbindungen, vor-inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 µl [³⁵S]GTPyS (100 pM, Konzentration im Assay) gestartet, gefolgt von einer weiteren 30-minütigen Inkubation bei 30°C. Unspezifische Bindung wurde unter Verwendung von nichtradio-markiertem GTPyS (20 µM), das vorher zu den Membranen gegeben worden war, bestimmt. Die Reaktion wird durch schnelle Filtration durch Filter der Sorte Whatman GF/B beendet, gefolgt von Waschschritten mit 5×1 ml eiskaltem HEPES (20 mM)/MgCl₂ (3 mM)-Puffer. Die Radioaktivität wird unter Verwendung von Flüssig-Scintillations-Spektrometrie gemessen. Auf dieses Verfahren wird nachstehend als funktioneller [³⁵S]GTPyS-Assay Bezug genommen.

[0030] Bei Verwendung des funktionellen [³⁵S]GTPyS-Assays fand man, dass bestimmte Verbindungen der Formel (I) verschiedene Grade an intrinsi-

scher Wirksamkeit zeigen, welche durch eine Skala die von 1,0 bis 0 reicht, definiert ist (1 definiert die maximale Antwort, die durch den Agonisten 5-HT hervorgerufen wird, 0 definiert Abwesenheit von intrinsischer Wirksamkeit). Die Schwierigkeiten bei der Beschreibung der intrinsischen Aktivität von Arzneistoffen, die an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren angreifen, sind im Fachgebiet anerkannt (Hoyer and Boddeke, Trends in Pharmacological Sciences, July 1993, [Vol. 14], Seite 270–275). Bei Verbindungen der Formel (I), die eine niedere intrinsische Wirksamkeit im funktionellen [³⁵S]GTPyS-Assay haben, ist es wahrscheinlicher, dass sie in vivo Antagonisten sind. Wie in WO 95/31988 offenbart wird der gleichzeitige Antagonismus von prä-synaptischen 5-HT_{1A/1B/1D}-Rezeptoren zu einer erhöhten Freisetzung von 5-HT in vivo führen und dies sollte die 5-HT-Neurotransmission verbessern. Dementsprechend glauben wir, dass die endungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von ZNS-Störungen nützlich sein werden und dass sie in vivo als Antidepressiva wirken werden.

[0031] Um die Verbindungen der Formel (I) in der Therapie zu verwenden, werden sie normalerweise in Übereinstimmung mit der standardmäßigen pharmazeutischen Praxis als Arzneimittel formuliert. Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, welches eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, bereit. [0032] Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel, welches durch Beimischung hergestellt werden kann, geeigneterweise bei Umgebungstemperatur und atmosphärischem Druck, wird normalerweise für orale, parenterale oder rektale Verabreichung angepasst und kann derartig in Form von Tabletten, Kapseln, oralen Flüssigzubereitungen, Pulvern, Granulaten, Pastillen, rekonstituierbaren Pulvern, injizierbaren oder zur Infusion geeigneten Lösungen oder Suspensionen oder Suppositorien sein. Zubereitungen zur oralen Verabreichung werden gewöhnlich bevorzugt. [0033] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Form von Einzeldosierungen sein und können übliche Exzipienten enthalten, wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettengleitmittel, Sprengmittel und verträgliche Netzmittel. Die Tabletten können gemäß den in der normalen pharmazeutischen Praxis bekannten Verfahren ummantelt sein.

[0034] Orale Flüssigzubereitungen können in Form von, zum Beispiel, wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Syrups oder Elixieren sein oder können in Form eines Trockenprodukts, welches vor Gebrauch mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger rekonstituiert wird, sein. Derartige flüssige Zubereitungen können übliche Additive wie Suspensionsmittel, Emulgatoren, nicht-wässrige Träger (welche Speiseöle einschließen können), Konservierungsmittel, und, wenn gewünscht, übliche Geschmacksstoffe oder Färbemittel enthalten.

[0035] Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige Einzeldosen hergestellt, indem man eine erfin-

dungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen sterilen Träger verwendet. Die Verbindung kann, abhängig vom verwendeten Träger und der verwendeten Konzentration, im Träger entweder suspendiert oder aufgelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung zur Injektion gelöst werden und vor der Abfüllung und Versiegelung in geeigneten Fläschchen oder Ampullen sterilfiltriert werden. Vorteilhaft sind Adjuvantien wie ein Lokalanästhetikum, Konservierungsstoffe und Puffermittel im Träger gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen kann die Zubereitung, nachdem sie in die Fläschchen gefüllt wurde, eingefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer daß die Verbindung im Träger suspendiert wird anstatt gelöst zu werden, und die Sterilisation nicht durch Filtration erreicht werden kann. Die Verbindung kann durch Exposition gegenüber Ethylenoxid vor der Suspension in einem sterilen Träger sterilisiert werden. Vorteilhaft wird ein oberflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel in die Zusammensetzung eingebracht, um die gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0036] Die Zusammensetzung kann von 0,1 Gew-% bis 99 Gew-%, vorzugsweise von 10 bis 60 Gew-% des aktiven Materials, abhängig von der Verabreichungsmethode, enthalten.

[0037] Die Dosis der zur Behandlung der vorstehend erwähnten Störungen verwendeten Verbindung wird auf die übliche Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Leidenden und anderen ähnlichen Faktoren variieren. Trotzdem kann als allgemeine Richtschnur eine geeignete Einzeldosis 0,05 bis 1000 mg, geeigneter 1,0 bis 200 mg sein, und derartige Einzeldosen können mehr als einmal pro Tag verabreicht werden, zum Beispiel zwei- oder dreimal am Tag. Eine derartige Therapie kann einige Wochen oder Monate lang dauern.

[0038] Alle Veröffentlichungen, einschliesslich Patenten und Patentanmeldungen, aber nicht begrenzt auf diese, welche in dieser Beschreibung zitiert wurden, werden hiermit durch Bezugnahme inkorporiert, so wie wenn jede einzelne Veröffentlichung hiermit als spezifisch und individuell durch Bezugnahme inkorporiert angezeigt wäre.

[0039] Die folgenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beschreibung 1

Isobutyl-4-(1-acetyldolindolin-5-yl)but-3-enoat (D1)

[0040] Eine Lösung von 1-Acetyl-5-bromindolin (5g, 21 mmol) in entgastem DMF (100 ml) wurde mit Isobutylvinylacetat (5,7g, 40 mmol), Triethylamin (4,0g, 40mmol), Pd(OAc)₂ (250 mg, 1,1 mmol) und Tri-*o*-tolylphosphin (1,25g, 4,1 mmol) behandelt, und bei 100°C 24h lang gerührt. Das DMF wurde unter Vaku-

um entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc und 10% wässrigem Na₂CO₃ verteilt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bis zur Trockenheit unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel filtriert und mit 60:40 EtOAc/Petrolether eluiert, was ein leicht braunes Öl (5,7 g, 91%) ergab. MS: m/z(MH) = 302.

Beschreibung 2

Isobutyl-4-(1-acetyldolindolin-5-yl)butanoat (D2)

[0041] Eine Lösung von Isobutyl-4-(1-acetyldolindolin-5-yl)but-3-enoat (D1, 5,5g, 18,2mmol) in EtOH (20ml) wurde mit 10% Pd/C (1,0 g) behandelt und 15 h lang hydriert (Parr-Schüttler, 50 psi). Der Katalysator wurde durch Filtration durch Kieselguhr entfernt und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und ergab das Produkt als einen fast weissen, kristallinen Feststoff (5,2g, 95%). MS: m/z (MH) = 304.

Beschreibung 3

1-Acetyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-8-oxo-benz[*f*]indol (D3)

[0042] 4,8g, 15,7 Isobutyl-4-(1-acetyldolindolin-5-yl)butanoat (D2, mmol) wurde mit PPA (50g) bedeckt und bei 130°C 40 min. lang gerührt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit Eis behandelt (200g) und mit festem K₂CO₃ auf pH 9 gebracht. Die resultierende Suspension wurde mit DCM extrahiert (2 × 200 ml) und die kombinierten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bis zur Trockenheit unter Vakuum aufkonzentriert. Filtration durch Silicagel, Elution mit EtOAc/Hexan 1:1, gefolgt von EtOAc/DCM 1:1 gab einen blaßgelben Feststoff (2,6 g, 72%).

MS: m/z (MH) = 230. 1H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm, 2:1 Gemisch aus zwei Rotameren): 8,73 (s, 0,66H), 7,75 (s, 0,33H), 7,13 (s, 0,33H), 7,06 (s, 0,66H), 4,14–4,03 (m, 2H), 3,20 (t, 1,33H), 3,08 (t, 0,66H), 2,90 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,14–2,04 (m, 2H).

Beschreibung 4

1-Acetyl-2,3-dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-benz[*f*]indol (D4)

[0043] Eine Lösung von 1-Acetyl-2,3,5,6,7,8-tetrahydro-8-oxo-benz[*f*]indol (D3, 1,0g, 4,4 mmol) in N-methyl-piperazin (50ml) wurde unter starkem Rückfluss 72 h lang erhitzt. Das Piperazin wurde unter Vakuum entfernt, und es ergab sich ein blaßgelber Feststoff, der in α-Methylnaphtalin gelöst wurde, mit 10% Pd/C behandelt wurde, und unter starkem Rückfluss unter Argon 1 h lang erhitzt wurde. Nach Abkühlung wurde die Lösung mit DCM verdünnt und durch Kieselguhr filtriert. Die organische Phase wurde mit

1M HCl extrahiert (3 x 50 ml), und die kombinierten wässrigen Phasen wurden mit festem K_2CO_3 auf pH 9 gebracht. Extraktion der wässrigen Phase mit DCM (3 x 50 ml), gefolgt von Trocknen über $MgSO_4$, Filtration, Aufkonzentration bis zur Trockenheit unter Vakuum und Flash-Chromatographie des Rückstandes, mit Eluieren mit DCM/MeOH 9:1, ergab einen blaßgelben, kristallinen Feststoff (355 mg, 22%).

MS: m/z (MH) = 310. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm, 5:1 Gemisch aus Rotameren, Hauptrotamer): 8,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,17 (br. s, 4H), 2,80 (br. s, 4H), 2,44 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).

Beschreibung 5

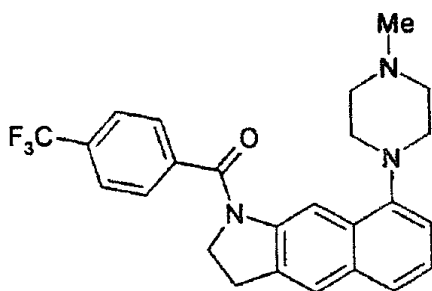
2,3-Dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-benz[f]indol (D5)

[0044] Eine Lösung von 1-Acetyl-2,3-dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-benz[f]indol (D4, 355 mg, 1,14 mmol) in 2M HCl (30 ml) wurde unter Rückfluß 90 Minuten lang erhitzt, dann abgekühlt und mit festem K_2CO_3 auf pH 9 gebracht. Extraktion der wässrigen Phase mit DCM (3 x 50 ml), gefolgt von Trocknen über $MgSO_4$, Filtration und Aufkonzentrieren bis zur Trockenheit unter Vakuum ergab einen blaßgelben kristallinen Feststoff (266 mg, 87%).

MS: m/z (MH) = 268. 1H -NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,08 (br.s, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,10 (br.s, 4H), 2,68 (br.s, 4H), 2,41 (s, 3H).

Beispiel 1

2,3-Dihydro-1-(4-trifluormethylbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (E1)



[0045] Eine gerührte Lösung von 4-Trifluormethylbenzoesäure (54 mg, 0,30 mmol), HOBt (Hydroxybenzotriazol) H_2O (38 mg, 0,30 mmol) und 2,3-Dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (D5, 40 mg, 0,15 mmol) in DMF (3ml) wurde mit Polystyrylmethylcyclohexylcarbodiimid behandelt (233 mg Harz, 0,32 mmol) und bei 60°C 72 h lang erhitzt. Nach Abkühlung und Filtration wurde die Lösung auf eine (Festphasen-Kationen-Austauscher) SCX-Säule überführt, mit MeOH, gefolgt von DCM gewaschen. Das Produkt wurde mit 1 M methanolischem Ammoniak eluiert. Die Aufkonzentration unter Vakuum ergab ein blasses, braunes Glas, das durch Behandlung mit 1M HCl in Et_2O in das HCl-Salz umgewandelt

wurde, und ergab einen blassen, braunen Feststoff (20 mg, 28%).

MS: m/z (MH) = 440. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, freie Base): δ (ppm): 9,00 (s, 1H), 7,75 (br. s, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,05 (br. s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (br. s, 4H), 2,79 (br. s, 4H), 2,34 (s, 3H).

Beispiel 2

2,3-Dihydro-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (E2)

[0046] Die Titelverbindung wurde aus 2,4-Dichlorbenzoesäure und 2,3-Dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (D5, 40 mg, 0,15 mmol), entsprechend der Vorgehensweise für Beispiel 1 hergestellt, und es ergab sich ein lederfarbener Feststoff (51 mg, 71%).

MS: m/z (MH) = 440/442. 1H NMR (250MHz, $CDCl_3$, freie Base): δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 7,64 (s 1H), 7,49–7,25 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 3,93 (br. s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,20 (br. s, 4H), 2,81 (br. s, 4H), 2,42 (s, 3H).

Beispiel 3

2,3-Dihydro-1-(4-ethoxybenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (E3)

[0047] Die Titelverbindung wurde aus 4-Ethoxybenzoesäure und 2,3-Dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (D5, 40 mg, 0,15 mmol), entsprechend der Vorgehensweise für Beispiel 1 hergestellt, und es ergab sich ein lederfarbener Feststoff (54 mg, 80%).

MS: m/z (MH) = 416. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,63 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,09 (n, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,98 (br. s, 4H), 2,50 (br. s, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), ein aromatisches CH wurde nicht beobachtet.

Beispiel 4

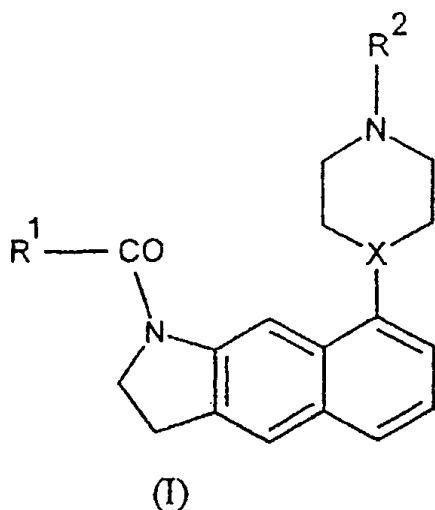
2,3-Dihydro-1-(5-chlorthiophen-2-carbonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (E4)

[0048] Die Titelverbindung wurde aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure und 2,3-Dihydro-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[f]indol (D5, 40 mg, 0,15 mmol) entsprechend der Vorgehensweise für Beispiel 1 hergestellt, und es ergab sich ein lederfarbener Feststoff (44 mg, 66%).

MS: m/z (MH) = 411/413. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8,65 (br. s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,12 (br. s, 4H), 2,70 (br. s, 4H), 2,42 (s, 3H).

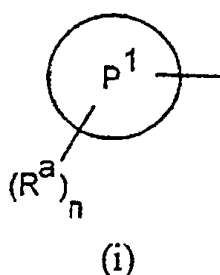
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon:



in welcher
X N oder CH ist;
R² ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest ist;
und
R¹ aus einem Rest der Formel (i) oder (ii) ausgewählt ist

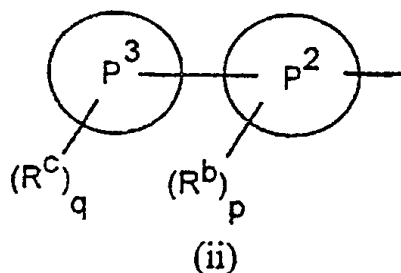
Rest der Formel (i)



wobei P¹ eine Phenyl-, Naphthylgruppe, ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring, welcher 1 bis 3 aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält, oder ein Benzo-kondensierter Heteroarylring ist, welcher 1 bis 3 aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

Rᵃ ein Halogenatom, ein C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkylrest, eine Gruppe CF₃, ein C₁₋₆-Alkoxyrest, eine Gruppe OCF₃, eine Hydroxy-, Cyano-, Nitrogruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, COC₁₋₆-Alkylrest, ein Rest CO₂R⁵, SO₂R⁵, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶ oder SO₂NR⁵R⁶ ist, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest sind;
n 0, 1, 2 oder 3 ist;

Rest der Formel (ii)



in welcher P² und P³ unabhängig wie vorstehend P¹ definiert sind;

Rᵇ und Rᶜ unabhängig wie vorstehend Rᵃ definiert sind;

p und q unabhängig wie vorstehend n definiert sind.

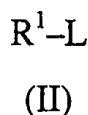
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, in welcher R¹ ein Rest der Formel (i) ist, wobei P¹ eine Phenylgruppe ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, in welcher R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

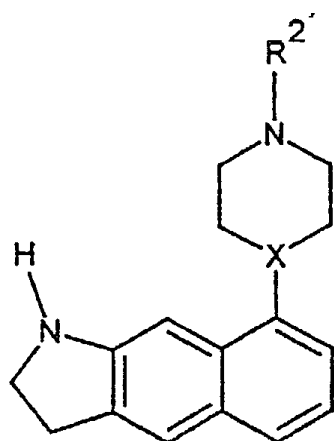
4. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, in welcher X N ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich:
2,3-Dihydro-1-(4-trifluormethylbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[*f*]indol, 2,3-Dihydro-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[*f*]indol, 2,3-Dihydro-1-(4-ethoxybenzoyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[*f*]indol, 2,3-Dihydro-1-(5-chlorthiophen-2-carbonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)benz[*f*]indol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, welches umfasst Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



in welcher R¹ wie in Formel (I) definiert ist, und L ein aktivierter Carbonsäurerest ist, mit einer Verbindung der Formel (III):



(III)

in welcher X und R² wie in Formel (I) definiert sind und gegebenenfalls nachfolgend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen;
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung in der Therapie.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung in der Behandlung von Depression.

9. Arzneimittel, welches eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfasst.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen, in welchen ein Ligand mit Affinität für 5-HT₁-Rezeptoren heilsam ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen