



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1303

5-HT₆ hatással rendelkező új indol-származékok *eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Bejelentés napja: 2002. 05. 29.
 A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/05890
 A nemzetközi közzététel száma: WO 02/098857
 Elsősébségei: 2001. 06. 07. 60/296,705 US
 2001. 12. 13. 60/340,212 US

K I V O N A T

A találmány általánosan 5-HT₆ receptor affinitással rendelkező (I) általános képletű vegyületekre, vagy a különálló izomerekre, az izomerek racém vagy nem-racém keverékeire, vagy gyógyászatilag alkalmas sóikra vagy szolvátjaikra vonatkozik. A találmány továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, e vegyületek gyógyászati hatóanyagként történő felhasználására és előállítási eljárásaira vonatkozik.

A képletben

R¹ jelentése -S(O)₀₋₂-A, -C(O)-A vagy -(CH₂)₀₋₁-A; ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amely adott esetben egy vagy több alábbi csoporttal helyettesítve lehet: hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-aminokarbonil-, alkil-karbonil-amino-, alkilaminosulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos



alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkilkarbonil-csoport; és

R^5 , R^6 és R^7 közül az egyik jelentése (B) általános képletű csoport (ahol W jelentése -CH- csoport vagy nitrogénatom; és R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil- vagy benzil-csoport; vagy R^8 és R^9 együtt 3-4 szénatomos alkilén-csoportot képez) és R^5 , R^6 és R^7 közül a másik két csoport egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkil-karbonil-csoportot képvisel.

TR

felvezető ábra: (I) által. képlet

P04 1307



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

165/1303

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5-HT6 hatással rendelkező új indol-származékok, eljárás az előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

BEARD Colin Charles	578 Jefferson Drive, Palo Alto, CA 94303, US
CLARK Robin Douglas	2025 Columbia Street, Palo Alto, CA 94306, US
FISHER Lawrence Emerson	1036 Marilyn Drive, Mountain View, CA 94040, US
HARRIS Ralph New, III	65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062, US
REPKE David Bruce	406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035, US

Bejelentés napja: 2002. 05. 29.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/05890

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/098857

Elsőbbségei:	2001. 06. 07.	60/296,705	US
	2001. 12. 13.	60/340,212	US



Találmányunk 5-HT₆ receptor affinitással rendelkező új indol-származékokra, az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, e vegyületeknek gyógyászati hatóanyagként történő felhasználására és előállítási eljárására vonatkozik.

Az agyban fő moduláló neurotranszmitterként működő 5-hidroxi-triptamin (5-HT) hatásait számos receptor-család közvetíti, amelyek elnevezése: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ és 5-HT₇. Minthogy az 5-HT₆ receptor mRNS szintje az agyban magas, megállapították, hogy az 5-HT₆ receptor a központi idegrendszeri rendellenességek patológiájában és kezelésében szerepet játszhat. Közelebbről, az 5-HT₆ szelektív ligandokat potenciálisan bizonyos központi idegrendszeri rendellenességek kezelésében hatásosnak találták, pl. az alábbi indikációkban: Parkinson-betegség, Huntington-betegség, szorongás, depresszió, mániás depresszió, pszichózisok, epilepszia, obszesszív kompulzív rendellenességek (OCD), migrén, Alzheimer-betegség (a kognitív emlékezet serkentése), alvási rendellenességek, táplálkozási rendellenességek, mint pl. anorexia és bulimia, pánik-rohamok, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD), figyelemhiányos rendellenesség (ADD), kábítószer elvonási tünetek (pl. kokain, etanol, nikotin és benzodiazepinek), skizofrénia, valamint spinális traumával és/vagy fejsérülésekkel (pl. hidrocephalus) társult rendellenességek. Az ilyen vegyületek várhatóan bizonyos gyomor-bélrendszeri rendellenességek (GI) kezelésére is alkalmazhatók, pl. funkcionális bélrendellenesség esetében [lásd pl. B.L. Roth és tsai: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268, 1403-14120 (1994); D.R. Sibley és tsai: *Mol. Pharmacol.*, 43, 320-327 (1993); A.J. Sleight és tsai: *Neurotransmission*, 11, 1-5 (1995) és A.J. Sleight és tsai: *Serotonin ID Research Alert*, 2(3), 115-118 (1997)].

Leírták továbbá az 5-HT₆ antagonisták és 5-HT₆ "antisense" aligonukleotidok táplálékfelvétel csökkentő hatását patkányon [*Br. J. Pharmacol.*, Suppl 126, 66. oldal és *J. Psychopharmacol*, Suppl A64, 255. oldal (1997)].

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R¹ jelentése -S(O)₀₋₂-A, -C(O)-A vagy -(CH₂)₀₋₁-A; ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amely adott esetben egy vagy több alábbi csoporttal helyettesítve



lehet: hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tio-alkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-szulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-aminokarbonil-, alkilkarbonil-amino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkilkarbonil-csoport; és

R^5 , R^6 és R^7 közül az egyik jelentése (B) általános képletű csoport (ahol W jelentése -CH- csoport vagy nitrogénatom; és R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil- vagy benzil-csoport; vagy R^8 és R^9 együtt 3-4 szénatomos alkilén-csoportot képez); és R^5 , R^6 és R^7 közül a másik két csoport egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkil-karbonil-csoportot képvisel]

vagy a különálló izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, előgyógyszerek (prodrug) vagy gyógyászati lagan alkalmas sóik vagy szolvátjaik.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatékony mennyiségben legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy különálló izomerjét, az izomerek racém vagy nem-racém keverékét vagy gyógyászati lagan alkalmas sóját vagy szolvátját tartalmazza, legalább egy megfelelő hordozóanyaggal együtt.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek vagy a különálló izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei vagy gyógyászati lagan alkalmas sóik vagy szolvátjaik, gyógyszerként történő felhasználásra.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek felhasználása 5-HT₆ agonistákkal enyhíthető betegségállapotok kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógy-



szerek előállítására, különösen az alábbi indikációkban: Alzheimer-betegség, központi idegrendszeri rendellenességek, pl. pszichózisok, skizofrénia, mániás depressziók, neurológiai rendellenességek, Parkinson-betegség, amiotrof laterális szklerózis és Huntington-betegség. Az 5-HT₆ agonisták által enyhíthető és ezáltal az (I) általános képletű vegyületekkel kezelhető további indikációk a gasztrointesztinális betegségek, pl. ingerléses bél-szindróma (IBS) és az elhízás.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy

- i) valamely (4) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R^2 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott) valamely $(A-S)_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport);
- ii) valamely $(A-S)_2$ általános képletű vegyületben levő kénatomot oxidálunk;
- iii) az indol-csoport nitrogénatomját adott esetben alkilezzük;
- iv) a piperazin- vagy piperidin-gyűrűn levő védőcsoportot eltávolítjuk és ily módon (Ib) általános képletű vegyületet állítunk elő (ahol R^8 jelentése hidrogénatom és A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott) és
- v) a piperazin- vagy piperidin-gyűrű nitrogénatomját adott esetben alkilezzük és ily módon R^8 helyén 1-10 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületeket állítunk elő (ahol A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott).

Találmányunk tárgya továbbá eljárás, amelynek során

- i) valamely (4) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R^2 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott) valamely $(A-S)_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport);
- ii) adott esetben az indol-csoport nitrogénatomját alkilezzük;
- iii) a védőcsoportot eltávolítjuk és ily módon (Ia) általános képletű vegyületet állítunk elő (ahol R^8 jelentése hidrogénatom és A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott); és
- iv) a piperazin- vagy piperidin-csoport nitrogénatomját adott esetben alkilezzük és ily



módon R^8 helyén 1-10 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő (ahol A , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott).

Találmányunk tárgya továbbá eljárás, amelynek során

- i) valamely 1-halogén-2-nitro-benzolt valamely halogén-metánszulfonil-benzollal reagáltatunk;
- ii) az i) lépésnél kapott terméket 1-alkil-piperazinnal amináljuk;
- iii) az ii) lépésnél kapott termékben levő nitro-csoportot redukáljuk;
- iv) az iii) lépésnél kapott termékhez valamely orto-formiátot adunk; és
- v) az iv) lépésnél kapott terméket ciklizáljuk és ily módon (18a) általános képletű vegyületet állítunk elő (ahol R^8 jelentése 1-10 szénatomos alkil-csoport és A , R^9 és R^{10} jelentése a fent megadott).

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő. Megjegyezzük, hogy az egyes számban használt kifejezések értelemszerűen többes számra is vonatkoznak, feltéve, hogy az összefüggésből más nem következik.

Az "alkil-csoport" kifejezés egyértékű, egyenes- vagy elágazóláncú, telített, csak szén- és hidrogénatomokból álló, 1-12 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, feltéve, hogy mást nem közlünk. Az alkil-csoportok közül példálódzó nem korlátozó jelleggel a metil-, etil-, propil-, izopropil-, izobutil-, szekunder-butil-, tercier-butil-, pentil-, n-hexil-, oktil- és dodecil-csoportot és más hasonló hasonló csoportokat említjük meg. Az "alkil-csoport" kifejezés továbbá gyűrűs csoportokra vagy lineáris vagy elágazóláncú és gyűrűs telített, csak szén- és hidrogénatomokból álló, 1-12 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportok kombinációira is kiterjed, feltéve, hogy mást nem közlünk. Az ilyen alkil-csoportok közül példálódzó, nem korlátozó jelleggel a ciklopropil-, ciklopropil-metil-, ciklohexil-, ciklopropil-etil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

A "kis szénatomszámú alkil-csoport" kifejezésen egyértékű, egyenes- vagy elágazóláncú, telített, kizárólag szén- és hidrogénatomokból álló, 1-6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők, kivéve, hogy mást közlünk. A kis szénatomszámú alkil-csoportok közül példálódzó, nem korlátozó jelleggel a metil-, etil-, propil-, izopropil-, szekun-



der-butil-, terciér-butil-, n-butil-, n-pentil- és n-hexil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "alkilén-csoport" kifejezés kétértékű, egyenes- vagy elágazóláncú, telített, kizárólag szén- és hidrogénatomokból álló, 1-6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, feltéve, hogy mást nem közlünk. Az alkilén-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a metilén-, etilén-, propilén-, 2-metil-propilén-, butilén-, 2-etil-butilén-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "alkoxi-csoport" kifejezésen -O-R általános képletű csoportok értendők (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoport). Az alkoxi-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a metoxi-, etoxi-, izopropoxi-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "alkil-tio-csoport" vagy "alkilszulfanil-csoport" kifejezés -SR általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoport). Az alkil-tio-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a metil-tio-, butil-tio-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "alkilszulfonil-csoport" kifejezésen -SO₂R általános képletű csoportok értendők (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoport). Az alkilszulfonil-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a metilszulfonil-, etilszulfonil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "aril-csoport" kifejezésen egyértékű gyűrűs aromás, egy gyűrűből vagy több kondenzált aromás gyűrűből - ezek közül legalább az egyik aromás jellegű - álló, adott esetben helyettesített szénhidrogén-csoportok értendők. A helyettesítő hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, aminokarbonil-, karbonilamino-, aminoszulfonil-, szulfonilamino- és/vagy trifluor-metil-csoport lehet, feltéve, hogy mást nem közlünk. Az aril-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a fenil-, naftil-, bifenil-, indanil-, antrakinolil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

meg. A helyettesített aril-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a fluor-fenil-, klór-fenil-, diklór-fenil-, trifluor-metil-fenil-, toлил-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "heteroaril-csoport" kifejezés egyértékű aromás karbociklikus, egy vagy több gyűrűből álló és a gyűrűben egy, két vagy három heteroatomot (nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot) tartalmazó, adott esetben helyettesített karbociklikus csoportokra vonatkozik. A helyettesítő hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, aminokarbonil-, karbonilamino-, aminoszulfonil-, szulfonil-amino- és/vagy trifluor-metil-csoport lehet, feltéve, hogy mást nem közlünk. A heteroaril-csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbi csoportokat említjük meg: imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, pirazinil-, tiofenil-, furanil-, piranil-, piridinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzofuril-, benzotiofenil-, benzotiopiranil-, benzimidazolil-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzopiranil-, indazolil-, indolil-, izoindolil- vagy naftiridinil-csoport és más hasonló csoportok.

A "kilépő csoport" kifejezésen a szintetikus szerves kémiában általános használatos, alkilezési körülmények között lehasítható atomok vagy csoportok értendők. A kilépő csoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a halogénatomokat, alkil- vagy arilszulfonil-oxi-csoportokat (pl. metánszulfoniloxi-, etánszulfoniloxi-, tiometil-, benzolszulfoniloxi-, toziloxi-csoportot) és tieniloxi-csoportot, dihalogén-foszfinil-oxi-csoportot, adott esetben helyettesített benziloxi-csoportokat, izopropoxi-csoportot, aciloxi-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "amino-védőcsoport" kifejezés a szerves kémiában használatos, a nitrogénatomot a szintézis során a nemkívánatos reakcióktól megvédő csoportokra vonatkozik. Az amino-védőcsoportok közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a benzil-csoportot (Bnz), benzil-oxi-karbonil-csoportot (karbobenziloxi, Cbz), p-metoxi-benziloxikarbonil-csoportot, p-nitro-benziloxikarbonil-csoportot, tercier-butoxikarbonil-csoportot (Boc), trifluor-acetil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg. Amino-védőcsoportként előnyösen a Boc vagy Cbz védőcsoport alkalmazható, mert ezek a csoportok viszonylag könnyen tá-

volíthatók el, a Boc csoport esetében savval (pl. trifluor-ecetsavval vagy sósavval etil-acetátban) vagy a Cbz csoport esetében katalitikus hidrogénezéssel.

Az "adott esetben" kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt esemény vagy körülmény vagy bekövetkezik vagy nem következik be. Így pl. az "adott esetben jelenlevő kötés" kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó kötés vagy jelen van vagy nincs jelen, a kifejezés tehát az egyes-, kettős- és hármaskötésre egyaránt kiterjed.

A "védőcsoport" kifejezés valamely multifunkcionális vegyület reakcióképes helyét szelektíven blokkoló csoportokra vonatkozik, aminek következtében a kémiai reakció egy másik nem védett reakcióképes helyen szelektíven elvégezhető. A védőcsoportok a szintetikus kémiában általánosan használatosak. A találmány szerinti bizonyos eljárások esetében a reakcióképes oxigénatomokat a reaktánsokkal szemben meg kell védeni. Az alkoholos- vagy fenolos hidroxil-csoportok utólag eltávolítható védőcsoportjaként pl. acetátok, halogén-alkil-karbonátok, benzil-éterek, alkil-szilil-éterek, heterociklikus-éterek, metil- vagy alkil-éterek stb. alkalmazhatók. A karboxil-csoportok védőcsoportjai a hidroxil-csoportokéhoz hasonlóak, előnyösek a tercier-butil-, benzil- vagy metil-észterek.

Az "inert szerves oldószer" vagy "inert oldószer" kifejezésen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerek értendők, amelyek közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: benzol-, toluol-, acetonitril-, tetrahidrofurán, N,N-dimetil-formamid, kloroform, metilén-klorid (diklór-metán), diklór-etán dietil-éter, etil-acetát, acetón, metil-etil-ke-ton, metanol, etanol, propanol, izopropanol, tercier-butanol, dioxán, piridin és más hasonló oldószerek. A találmány szerinti reakciónál alkalmazott oldószerek inert oldószerek, feltéve, hogy mást nem közlünk.

A "gyógyászati lág alkalmas" kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt komponens általában biztonságos, nem toxikus és sem biológiai lág sem egyébként nemkívánatos hatásokat nem mutat. A "gyógyászati lág alkalmas" jelző humán- és állatgyógyászati felhasználásra egyaránt vonatkozik.

A "gyógyászati algalmas só" kifejezésen az alapvegyület kívánt farmakológiai aktivitásával rendelkező, gyógyászati szempontból megfelelő sókra vonatkozik. A sók az alábbiak lehetnek:

(1) Szervetlen savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és más hasonló savak) vagy szerves savakkal (pl. ecetsav, benzolszulfonsav, benzoeshav, kámforszulfonsav, citromsav, etánszulfonsav, fumársav, glükohéptonsav, glükonsav, glutaminsav, glikolsav, hidroxinaftoesav, 2-hidroxietánszulfonsav, tejsav, maleinsav, almasav, malonsav, mandulasav, metánszulfonsav, mukonsav, 2-naftalin-szulfonsav, propionsav, szalicilsav, borostyánkősav, borkősav, p-toluolszulfonsav, trimetil-ecetsav, trifluor-ecetsav és más hasonló savak) képezett sóik.

(2) Az (I) általános képletű vegyületben levő savas proton esetében fém-ionokkal (pl. alkálifém-ionok, alkáli-földfém-ionok vagy alumínium-ion) vagy szerves vagy szervetlen bázisokkal képezett sók. Szerves bázisként pl. dietanol-amin, etanol-amin, N-metil-glükamin, trietanol-amin, tromethamin és más hasonló szerves bázisok alkalmazhatók. Szervetlen bázisként pl. alumínium-hidroxid, kalcium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy nátrium-hidroxid alkalmazható.

A gyógyászati algalmas sók közül előnyösek az ecetsavval, trifluor-ecetsavval, sósavval, kénsavval, metánszulfonsavval, maleinsavval, foszforsavval, borkősavval, citromsavval képezett sók, valamint a nátrium-, kálium-, kalcium-, cink- és magnézium-sók.

Megjegyezzük, hogy a gyógyászati algalmas sókra történő minden utalás az adott savaddíciós só oldószer addukt formáira (szolvátok) vagy kristályformáira (polimorfok) is kiterjed.

A "szolvátok" kifejezésen sztöchiometrikus vagy nem-sztöchiometrikus mennyiségű oldószert tartalmazó addíciós formák értendők. Egyes vegyületek kristályos szilárd állapotban rögzített mólarányú oldószert képesek befogni és ily módon szolvátokat képeznek. Víz esetében hidrátokról, alkoholok esetében alkoholátokról beszélünk. A hidrátok esetében a vegyület egy vagy több molekula vizet vehet fel.

Az "előgyógyszer" (prodrug) kifejezés a vegyület farmakológiailag inaktív formáira vonatkozik, amelyekből a kívánt farmakológiai hatással rendelkező vegyület a beadás után in vivo metabolizálódik (pl. testnedvek vagy enzimek által). Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszereit oly módon állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületben levő egy vagy több funkcionális csoportot oly módon módosítunk, hogy a módosítás a szervezetben az alap-vegyület felszabadulása közben lehasadjon. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszerei esetében a jelenlevő hidroxil-, amino-, szulfhidril-, karboxil- vagy karbonil-csoporthoz valamely olyan csoport kapcsolódik, amely a szabad hidroxil-, amino-, szulfhidril-, karboxil- illetve karbonil-csoport felszabadulása közben lehasítható. Az előgyógyszerek közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az észtereket (pl. acetátok, dialkilamino-acetátok, formiátok, foszfátok, szulfátok és benzoát-származékok), és a hidroxil-funkcionális csoportok karbamátjait (pl. N,N-dimetil-karbonil-csoport), a karboxil-funkcionális csoportok észtereit (pl. etil-észterek, morfolino-etanol-észterek), az amino-funkcionális csoportok N-acil-származékait (pl. N-acetil-származékok), N-Mannich-bázisokat, Schiff-bázisokat és enamínokat, továbbá a keton- és aldehid-funkcionális csoportok oximjait, acetáljait, ketáljait és enol-észtereit stb. említjük meg.

Az előgyógyszerek a felszívódás előtt, a felszívódás alatt vagy a felszívódás után vagy egy specifikus helyen metabolizálódhatnak. Bár sok vegyület metabolizálása elsősorban a májban játszódik le, csaknem valamennyi más szövet és szerv (különösen a tüdő) is alkalmas bizonyos mértékű metabolizmusra. Az (I) általános képletű vegyületek előgyógyszer formáinak célja pl. a biológiai értékesülés és a beteg által történő elfogadhatóság javítása, nemkívánatos jellemzők (pl. íz vagy gasztrointesztinális ingerlés) maszkírozása vagy csökkentése, pl. intravénás felhasználásnál az oldhatóság megváltoztatása, késleltetett hatóanyagfelszabadítás biztosítása, a formulázás megkönnyítése vagy a hatóanyag hely-specifikus leadásának elősegítése stb. lehet. A szabadalmi leírásban valamely vegyületre való hivatkozás e vegyület előgyógyszer formáira is vonatkozik. Az előgyógyszerek pl. az alábbi irodalmi helyeken kerültek ismertetésre: *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Richard B. Silvermann, Academic Press, San Diego (1992), 8. fejezet: "Prodrugs and Drug delivery Systems", 352-401. oldal; *Design of Prodrugs*, kiadó: H. Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam (1985); *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, kiadó: E.B. Roche, American Pharmaceutical

Association, Washington (1977); és *Drug Delivery Systems*, kiadó: R.L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford (1980).

A "kezelt egyén" kifejezésen emlősök és nem-emlősök egyaránt értendők. Az emlősök az emlős-család bármely tagjára vonatkoznak, amelyek közül példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: ember; nem-humán emlősök, pl. csimpánzok és más majom-fajok; farmon levő állatok, pl. szarvasmarha, ló, birka, kecske és sertés; háziállatok, pl. nyúl, kutya és macska; laboratóriumi állatok, pl. rágcsálók mint pl. patkány, egér és tengeri malac és más hasonló emlősök. A nem-emlősök közül példálózó, nem korlátozó jelleggel madarakat és hasonló nem-emlősöket említjük meg. A "kezelt egyén" kifejezés nem korlátozódik meghatározott korra vagy nemre.

A "gyógyászati algalmas mennyiség" kifejezésen a kívánt hatás eléréséhez és a betegségállapot kezeléséhez megfelelő mennyiséget értünk. A "gyógyászati algalmas mennyiség" a hatóanyag aktivitásától, a kezelt betegségállapottól, a kezelt betegség súlyosságától és kezelt egyén korától és viszonylagos egészségi állapotától és az adagolás módjától függ és mindenkor a kezelő orvos állapítja meg.

A "betegség állapot" kifejezésen bármely betegség, állapot, tünet vagy indikáció értendő.

A jelen szabadalmi leírásban használt rövidítések jelentése a következő:

Alk	alkil-csoport
Boc	N-tercier-butoxikarbonil
m-CPBA	m-klór-perbenzoesav
DTB	di-tercier-butyl-dikarbonát
DMF	N,N-dimetil-formamid
DMFDMA	N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál
DMSO	dimetil-szulfoxid
L	kilépő csoport
Oxone [®]	kálium-peroxi-monoszulfát
P	védőcsoport
TFA	trifluor-ecetsav

THF tetrahidrofurán

A jelen szabadalmi leírásban használt nomenklatura általában a Beilstein Intézetnek a IUPAC rendszeres nomenklaturára kialakított, AUTONOM[®] v.4.0 nevű komputerezált rendszerén alapul. Minthogy azonban az ajánlásokhoz való szigorú alkalmazkodás a vegyületek nevének már egyetlen helyettesítő módosítása esetén történő igen jelentős megváltoztatását eredményezné, a vegyületek elnevezését a fentiek figyelembevételével a molekula alapszerkezetének megfelelően választjuk meg.

Így pl. az R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 helyén hidrogénatomot, R^1 helyén fenilszulfonil-csoportot és R^7 helyén piperazinil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület kémiai elnevezése: 3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-iH-indol.

A fentiekben a találmány szerinti vegyületek legszélesebb definícióját közöltük, azonban bizonyos (I) általános képletű vegyületek vagy különálló izomerjeik, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik előnyösek. Így előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

R^1 jelentése $-S(O)_{0-2}-A$ (ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport). További előnyös vegyületekben R^1 jelentése $-S(O)_{0-2}-A$ (ahol A jelentése adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-alkil-csoporttal helyettesített fenil-csoport). További előnyös vegyületekben R^1 jelentése $-S(O)_2-A$ (ahol A jelentése adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-alkil-csoporttal helyettesített fenil-csoport). További előnyös vegyületekben R^1 jelentése előnyösen $-S-A$ (ahol A jelentése adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-alkil-csoporttal helyettesített fenil-csoport).

Találmányunk további előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-S(O)_{0-2}-A$ (ahol A jelentése heteroaril-csoport), vagy még előnyösebben R^1 jelentése $-S(O)_2-A$ (ahol A jelentése piridinil- vagy benzotiazolil-csoport).



R^2 és R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport.

R^4 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R^8 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkil-csoport és R^9 és R^{10} jelentése előnyösen hidrogénatom.

A találmány előnyös kiviteli alakja szerint R^7 jelentése (B) általános képletű piperazinil-csoport (ahol W jelentése nitrogénatom) és R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom.

Találmányunk másik előnyös kiviteli alakja szerint R^5 jelentése (B) általános képletű piperazinil-csoport (ahol W jelentése nitrogénatom) és R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy különálló izomerjeik, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik különösen előnyös képviselői az alábbi vegyületek:

3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(piridin-4-szulfonil)-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;

3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-benzolszulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-szulfonil)-benzotiazol;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol;



7-piperazin-1-il-3-(toluol-4-szulfonil)-1H-indol;
3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;
7-piperazin-1-il-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
1-metil-7-piperazin-1-il-3-([2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol);
3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;
1-metil-7-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
3-benzolszulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(2,3-diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
1-metil-5-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
5-piperazin-1-il-3-[4-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
3-(4-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-fenilszulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(4-fluor-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;
7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol; és
3-fenilszulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol.



Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek az 5-HT₆ receptorhoz jó affinitást mutatnak. Az előnyös vegyületek pK_i értéke > 8,0. Az eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel.

V e g y ü l e t	pK _i
3-Benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,28
3-Benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,47
3-(4-Klór-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	8,49
3-(4-Metoxi-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	7,77
7-Piperazin-1-il-3-(piridin-4-szulfonil)-1H-indol	7,16
3-Benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	10,0
3-(3,4-Diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,09
2-(7-Piperazin-1-il-1H-indol-3-szulfonil)-benzotiazol	9,05
3-(4-Fluor-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol	9,37
3-Benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol	9,47
7-Piperazin-1-il-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol	9,45
3-(4-Fluor-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol	7,65
3-(2,3-Diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,42
3-Benzolszulfonil-1-izopropil-5-piperazin-1-il-1H-indol	8,80
3-(2,6-Diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,31
3-Fenilszulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol	8,20
6-Piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol	8,09
3-(3-Klór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,36
1-Metil-5-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol	7,64
3-(3-Klór-benzolszulfonil)-7-piperidin-4-il-1H-indol	9,11
3-(4-Fluor-benzolszulfonil)-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol	7,80
3-(3,4-Diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol	9,40

A találmány szerinti vegyületek előállítását az alábbi reakciósémákon példálózó jelleggel tüntetjük fel.



A vegyületek előállításánál felhasznált reagensek és kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomban beszerezhetők (pl. Aldrich Chemical Co.) vagy az irodalomból önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő; ezzel kapcsolatban hivatkozunk az alábbi irodalmi helyekre: Fieser és Fieser: *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons, New York, 1-15. kötet (1991); Rodd: *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1-5. kötet és kiegészítő kötetek (1989); és *Organic Reactions*, Wiley & Sons, New York, 1-40. kötet (1991). Az alábbi szintetikus reakciósémák a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló módszereket csupán példálózó jelleggel mutatják be és a szakember által e szintetikus reakció-utak számos módosítása valósítható meg.

A kiindulási anyagokat és a közbenső termékeket szokásos módszerekkel izolálhatjuk és tisztíthatjuk, amelyek közül példálózó, nem korlátozó jelleggel a szűrést, desztillációt, kristályosítást, kromatografálást és más hasonló műveleteket említjük meg. Az ilyen anyagokat szokásos módon (pl. fizikai állandó és spektrum) jellemezzük.

A reakciókat atmoszférikus nyomáson, valamint kb. -78°C és kb. 150°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0°C és kb. 125°C között, legelőnyösebben szobahőmérséklet körüli hőfokon (pl. 20°C) végezzük el, feltéve, hogy mást nem közlünk.

Az A-reakciósémán piperazinil-indolok előállítását tüntetjük fel.

A fenil-csoporton védett piperazinil-csoporttal helyettesített o-nitro-toluolokat 2-helyettesítetlen indolokká alakítunk (4a, R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom; P jelentése védőcsoport). A reakciót az *Organic Synthesis*, Collective Volume 7, 34. oldal és *Heterocycles*, 22, 195 (1984) irodalmi helyen leírt Leimgruber-Batcho szintézisen keresztül végezzük el. A (2) képletű orto-nitro-toluolt N,N-dimetil-formamid-dimetil- vagy -dietil-acetállal, tercier-butoxi-bisz-(dimetilamino)-metánnal vagy más hasonló vegyülettel, megfelelő oldószerben (pl. dimetil-formamid) adott esetben hozzáadott amin (pirrolidin) jelenlétében kondenzáljuk és így módon (3) képletű dialkilamino-nitro-sztirolt kapunk. Ezt a (3) képletű nitro-sztirol-vegyületet az indol-vegyületté (4a, R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom) redukáljuk. A redukciót többféleképpen végezhetjük el, pl. katalitikus hidrogénezéssel, transzfer hidrogénezéssel vagy kémiai redukálószerekkel (pl. titán-triklorid, vas vagy fém-cink).

A Batcho-Leimgruber indol-szintézisnél felhasznált 1-védett-4-piperazinil-nitro-toluol-prekursorokat oly módon állítjuk elő, hogy az (1) általános képletű nitro-benzolt valamely (a) képletű, az 1-helyzetben megfelelően védett piperazinnal nukleofil lecserélési reakciónak vetünk alá (ahol P jelentése védőcsoport). A reakciót a *Synthesis*, 1145 (1990) irodalmi helyen a 2-(trifluor-metán)-szulfoniloxi-nitro-benzol és 1-benzil-piperazin reakciójára leírt módon végezhetjük el. További megfelelő védőcsoportok a N-tercier-butoxi-karbonil-csoport (Boc), karbobenziloxi-csoport (Cbz), karbetoxi-, acetyl-, benzoil- és formil-csoport.

Alternatív módon a lecserélési reakcióhoz piperazint alkalmazhatunk, a *J. Med. Chem.*, 42, 4794 (1999) irodalmi helyen az 1-(2-nitro-fenil)-piperazin előállítására leírt módon, és a kapott nitro-fenil-piperazint szokásos módszerekkel (pl. di-tercier-butyl-dikarbonáttal történő reagáltatással) a Boc-származékká alakíthatjuk.

A piperazinil-indolokat vagy piperidinil-indolokat továbbá a Bartoli-féle indol-szintézissel is előállíthatjuk [*Tetrahedron Letters*, 30, 2129 (1989)]. Valamely megfelelően védett 2-piperazinil- vagy 2-piperidinil-nitro-benzolt tetrahydrofuranban valamely vinil-Grignard-reagenssel reagáltatva egy lépésben kapjuk a (4b) általános képletű indolt. A Leimgruber-Batcho szintézissel nem elkészíthető 2-alkil-helyettesített indolokat ezen a reakcióúton állíthatjuk elő. Az eljárást az A1-reakciósémán tüntetjük fel.

A piperazinil-indolokat továbbá a megfelelő amino-indolokból az amino-csoportnak bisz-(klór-etyl)-aminnal vagy megfelelően védett származékával történő reagáltatásával, az irodalomból ismert módszerekkel is előállíthatjuk. Így pl. a 7-(1-piperazinil)-indol oly módon állítható elő, hogy 7-amino-indolt bisz-(klór-etyl)-aminnal reagáltatunk (lásd WO 94/15919).

A piperazinil-indolokat továbbá o-nitro-fenil-acetonitrilekből is előállíthatjuk, pl. a GB 2097790 sz. brit közrebocsátási iratban a 7-(4-karbetoxi-piperazin-1-il)-indol előállítására leírt módon.



A piperazinil-indolokat továbbá a megfelelő bróm-indolokból is előállíthatjuk megfelelően védett piperazinnal (pl. Boc-piperazin) történő palládium-katalizált kapcsolással (Buchwald-reakció).

A piperidinil-indolokat a megfelelően védett halogén-indolokból lítium-származékká történő átalakítással, majd megfelelően védett 4-piperidonnal történő kondenzációval, ezt követő dehidratálással és az olefin redukciójával állíthatjuk elő.

A B-reakciósémán olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását tüntetjük fel, amelyekben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ és A jelentése a fent megadott.

Az (5) általános képletű 3-aril- vagy 3-heteroaril-szulfanil-indolokat (ahol P jelentése védőcsoport és W jelentése -CH- vagy N) az indol-nátrium-só és valamely aril- vagy heteroaril-diszulfid reakciójával állíthatjuk elő [*Synthesis*, 480 (1988)]. Az aril- vagy heteroaril-diszulfidok kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a megfelelő aril- vagy heteroaril-tiolok oxidációjával az irodalomból ismert módszerekkel könnyen előállíthatók.

Az (5) általános képletű piperazin- vagy piperidin-származékból a P védőcsoportot standard módszerekkel eltávolítva (12) általános képletű vegyületet kapunk.

Az aril- vagy heteroaril-szulfanil-csoportnak aril- illetve heteroaril-szulfonil-csoporttá történő oxidációját megfelelő oxidálószerrel végezhetjük el. E célra pl. kálium-peroxi-monoszulfátot (Oxone[®]), 3-klór-peroxi-benzoésavat, perecetsavat, hidrogén-peroxidot, ozont és más hasonló oxidálószeret alkalmazhatunk. Megjegyezzük, hogy bizonyos fenti oxidálószer alkalmazása esetén a piperazin-gyűrű nitrogénatomja is N-oxiddá oxidálódhat. Ez esetben a N-oxidokat megfelelő redukálószerrel (pl. katalitikus hidrogénezéssel, trifenil-foszfinnal stb.) alakítjuk vissza a (6) általános képletű piperazin-származékká.

A (6) általános képletű piperazin- vagy piperidin-származékból a P védőcsoport eltávolítását standard körülmények között végezhetjük el. Így pl. a Boc-védőcsoportot erős savval (pl. trifluor-ecetsav) megfelelő oldószerben (pl. diklór-metán) vagy sósavval megfele-



lő oldószerben (pl. víz, etanol vagy etil-acetát) hasíthatjuk le. Ily módon (7) általános képletű vegyületet kapunk.

A (8) általános képletű 1-helyettesített-vegyületeket (ahol Alk jelentése alkil-csoport) oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (6) általános képletű indol-vegyület nátrium-sóját megfelelő alkilező szerrel (pl. alkil-halogenid vagy szulfonát) megfelelő oldószerben (pl. tetrahidrofurán vagy dimetil-formamid) alkilezzük. Ily módon (9) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A (7) vagy (9) általános képletű vegyületek és karboxi-aldehidek redukív aminálási körülmények között végzett kapcsolásával R^8 helyén 1-10 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (10) vagy (11) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A C-reakciósémán az R^1 helyén $-SO_2-A$ csoportot; R^8 helyén 1-10 szénatomos alkil-csoportot; R^2 , R^3 , R^3 , R^5 és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek alternatív előállítását tüntetjük fel (ahol A jelentése a fent megadott).

A (14) általános képletű nitro-benzolokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (13) általános képletű nitro-benzolt egy halogén-metán-származékkal (pl. halogén-metánszulfonil-benzol, halogén-metánszulfonil-benzol vagy halogén-metánszulfanil-benzol) reagáltatunk erős bázis (pl. kálium-tercier-butilát, nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid vagy nátrium-metilát) jelenlétében megfelelő oldószerben (pl. tetrahidrofurán). A (14) általános képletű nitro-benzol (ahol L jelentése kilépő csoport, pl. halogénatom) és valamely 1-alkil-piperazin nukleofil lecserélési reakciójával (15) általános képletű nitro-benzol-származékokat állítunk elő. A nitro-csoportot az irodalomból ismert számos eljárással redukálhatjuk, pl. katalitikus hidrogénezéssel, előnyösen Pearlman-katalizátor (palládium-hidroxid) jelenlétében megfelelő oldószerben (pl. tetrahidrofurán). A reakció során (16) általános képletű amint kapunk. A (16) általános képletű amino-vegyületet valamely $R^2C(OR)_3$ általános képletű orto-észterrel reagáltatjuk (ahol R jelentése alkil-csoport és R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport) valamely sav (p-toluolszulfonsav) jelenlétében, majd ciklizációt hajtunk végre. Ekkor R^2 helyén hidrogénatomot vagy alkil-csoportot tartalmazó (18) általános képletű indolt kapunk.



A találmány szerinti vegyületek szelektív 5-HT₆ receptor affinitással rendelkeznek és ezért várhatóan bizonyos központi idegrendszeri (CNS) rendellenességek kezelésénél alkalmazhatók pl. az alábbi indikációkban: Parkinson-betegség, Huntington-betegség, szorongás, depresszió, mániás depresszió, pszichózis, epilepszia, obszesszív kompulzív rendellenességek (OCD), migrén, Alzheimer-betegség (a kognitív emlékezet elősegítése), alvási rendellenességek, táplálkozási rendellenességek (pl. anorexia és bulimia), pánik-rohamok, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD), figyelemhiányos rendellenesség (ADD), kábítószer visszaélésnél jelentkező elvonási tünetek (pl. kokain, etanol, nikotin és benzodiazepinek), skizofrénia, gerinc traumával és/vagy fejsérülésekkel társult rendellenességek (pl. hidrocephalus). A találmány szerinti vegyületek továbbá várhatóan bizonyos gyomor-bélrendszeri rendellenességek, pl. funkcionális bélrendellenesség vagy ingerléses bélszindróma (IBS), továbbá elhízás kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatásait az irodalomban elismert eljárásokkal igazolhatjuk. A 15. példában a találmány szerinti vegyületek 5-HT₆ receptorhoz mutatott affinitásának meghatározására szolgáló radioligand kötődési és funkcionális teszteket ismertetünk.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely legalább egy találmány szerinti vegyületet, vagy különálló izomerjét, az izomer racém vagy nem-racém keverékét vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy szolvátját és legalább egy gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és adott esetben további gyógyászati és/vagy profilaktikus hatóanyagokat tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületeket általában gyógyászatilag hatékony mennyiségben a szokásos adagolási módszerekkel alkalmazhatjuk. A dózis-tartomány általában napi 1-500 mg, előnyösen 1-100 mg, legelőnyösebben 1-30 mg. A napi dózis több tényezőtől függ (pl. a kezelendő betegség súlyossága, a kezelt egyén kora és viszonylagos egészségi állapota, a hatóanyag aktivitása, az adagolás módja, a készítmény formája és a gyógyítandó indikáció). A dózist mindenkor a kezelő orvos határozza meg. A találmány szerinti vegyületeknek az adott betegség kezelésénél alkalmazandó dózisének meghatározása a szakember tudásához tartozik.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket orális (beleértve a bukkális és szublingvális adagolást), rektális, nazális, helyi úton történő, pulmonáris, vaginális vagy parenterális (beleértve a intramuszkuláris, intraartériás, intratekális, szubkutáns és intravénás adagolást) formában, továbbá belélegeztetés útján adagolhatjuk. Előnyös az orális adagolási mód, amikor a napi dózis-tartományt a kezelendő betegség súlyosságának megfelelően állíthatjuk be.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület mellett egy vagy több szokásos adjuvánst, hordozóanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen dózis-egység formában állíthatók elő. A gyógyászati készítmények és dózis-egységek a szokásos ingredienseket a gyakorlatban használatos arányokban tartalmazhatják, hatóanyag jelenlétében vagy további hatóanyag nélkül. A találmány szerinti dózis-egységek a hatóanyagot a tervezett napi dózis-tartománynak megfelelően tartalmazzák. A gyógyászati készítmények szilárdak (pl. tabletták, töltött kapszulák), félszilárdak, porok, késleltetett hatóanyagleadású készítmények, folyadékok (pl. oldatok, szuszpenziók, emulziók, elixírek vagy töltött kapszulák) lehetnek orális adagolás esetén. Rektális vagy vaginális adagoláshoz általában kúpokat alkalmazunk. A parenterális adagolás céljainak a steril injekciós oldatok felelnek meg. A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában kb. 0,01-100 mg hatóanyagot, általában kb. 1 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orális adagolás esetén számos gyógyszerformában állíthatók elő. A gyógyászati készítmények hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati alkalmas sóját, valamint gyógyászati alkalmas hordozóanyagokat tartalmazhatnak. Szilárd vagy folyékony hordozóanyagok alkalmazhatók. A szilárd gyógyszerformák porok, tabletták, pirulák, kapszulák, ostyák, kúpok és diszpergálható granulák lehetnek. Szilárd hordozóanyagként egy vagy több hígítóanyag, ízesítőanyag, szolubilizálószer, lubrikáns, szuszpendálószer, kötőanyag, tartósítószer, szétesést elősegítő anyag vagy kapszulázó anyag alkalmazható. Porok esetében a hordozóanyagot és általában finom eloszlású formában keverjük össze az ugyancsak finom eloszlású hatóanyaggal. Tabletták előállításánál a hatóanyagot általában megfelelő megkötőkapacitással rendelkező hordozóanyag megfelelő mennyiségével keverjük össze,

majd kívánt nagyságú és alakú tablettákká préseljük. A porok és tabletták hatóanyag-tartalma előnyösen kb. 1-70 %. Hordozóanyagként példálózó, nem korlátozó jelleggel az alábbi excipiensek alkalmazhatók: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsonyan olvadó viasz, kakaóvaj és más hasonló anyagok. A "készítmény" kifejezés a kapszulázó anyagba (pl. hordozó) bezárt hatóanyagot tartalmazó kapszulákra is vonatkozik; a kapszulák adott esetben külön hordozóanyagot nem tartalmaznak. Idetartoznak az ostyák és szopogató cukorkák is. Orális adagolási célokra előnyösen szilárd tablettákat, porokat, kapszulákat, pirulákat, ostyákat és szopogató cukorkákat állítunk elő.

Orális adagolásra továbbá folyékony gyógyszerformákat is alkalmazhatunk (pl. emulziók, szirupok, elixírek, vizes oldatok, vizes szuszpenziók) vagy a felhasználás előtt közvetlenül folyékony formává átalakítható szilárd gyógyszerformákat. Az emulziókat oldatokban (pl. vizes propilén-glikolos oldatok) állíthatjuk elő vagy az emulziók emulgeálószeret (pl. lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácia) tartalmazhatnak. A vizes oldatokat oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk és megfelelő színezőanyagokat, ízesőanyagokat, stabilizálószereket és sűrítőanyagokat adunk hozzá. A vizes szuszpenziókat oly módon állítjuk elő, hogy a finom eloszlású hatóanyagot viszkózus anyag (pl. természetes vagy szintetikus gumik), gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és más jólismert szuszpendálószer jelenlétében vízben diszpergáljuk. Folyékony gyógyszerformaként oldatok, szuszpenziók és emulziók állíthatók elő, amelyek a hatóanyag mellett színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszeret, diszpergálószereket, sűrítőanyagokat, szolubilizálószereket és más hasonló anyagokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek parenterális adagolásra alkalmas formában (pl. injekciók, mint pl. bolus injekció, vagy folyamatos infúzió) is előállíthatók és ampullák, előremeg-töltött fecskendők, kistérfogatú infúziós tartányok vagy több dózist magukban foglaló tartányok formájában, hozzáadott tartósítószerrel tartalmazva állíthatók elő. A készítmények szuszpenziók, oldatok vagy emulziók lehetnek és olajos vagy vizes hordozóanyagban (pl. vizes polietilén-glikol-oldatok) készíthetők el. Az olajos vagy nem-vizes hordozóanyagok,

hígítóanyagok, vagy oldószerek közül pl. az alábbiakat említjük meg: propilénglikol, poli-
etilénglikol, növényi olajok (pl. olívaolaj) és befecskendezhető szerves észterek (pl. etil-
-oleát). Ezek az olajos vagy nem-vizes hordozóanyagok, hígítóanyagok vagy oldószerek
formulálási segédanyagokat (pl. tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló- vagy szuszpendálószere-
k, stabilizálószeres és/vagy diszpergálószeres) tartalmazhatnak. Alternatív módon a ha-
tóanyagot por alakjában alkalmazhatjuk, amelyet oly módon állíthatunk elő, hogy a steril
szilárd anyagot aszeptikus körülmények között izoláljuk vagy oldatból liofilizáljuk és fel-
használás előtt megfelelő hordozóanyagban (pl. steril, pirogén-anyagoktól mentes víz)
felvesszük.

A találmány szerinti vegyületek továbbá a gyógyászatban helyi alkalmazásra szolgáló for-
mában is felhasználhatók. Az ilyen készítményeket kenőcs, krém vagy oldatok formájá-
ban az epidermisre visszük fel, vagy transzdermális tapasz formájában alkalmazzuk. A
kenőcsöket és krémeket pl. megfelelő sűrítőanyagok és/vagy gélképző anyagok jelenlété-
ben vizes vagy olajos alapba visszük be. Az öblítőfolyadékok vizes vagy olajos alapon
állíthatók elő és általában egy vagy több emulgeáló-, stabilizáló-, diszpergáló-, szuszpen-
dálószert, sűrítőanyagot vagy színezőanyagot tartalmaznak. A szájban helyi úton felhasz-
nált készítmények a hatóanyagot ízesített alapon (pl. szacharóz, akácia vagy tragakant)
tartalmazzák; a pasztillák a hatóanyagot inert alapon (pl. zselatin, glicerin vagy szacha-
róz és akácia) tartalmazzák. A mosófolyadékok hatóanyagot és megfelelő folyékony hor-
dozót tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket kúpok alakjában is előállíthatjuk. Egy
alacsony hőmérsékleten olvadó viaszt (pl. zsírsav-gliceridek keveréke vagy kakaóvaj)
előbb megömlesztünk, majd a hatóanyagot pl. keverés közben homogénean diszpergálunk.
A megolvasztott homogén keveréket ezután megfelelő nagyságú formákba öntjük, lehűlni
hagyjuk és ily módon megszilárdítjuk.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények vaginálisan is alkalmazhatók. E célra a
hatóanyagot és megfelelő hordozóanyagot tartalmazó pesszáriumok, tamponok, krémek,
gélek, paszták, habok vagy spray alkalmazhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények nazálisan is adagolhatók. A hatóanyagot tartalmazó oldatokat vagy szuszpenziókat megfelelő eszközök (pl. csepegtető, pipetta vagy spray) segítségével közvetlenül az orrüregbe juttatjuk. Ezek a gyógyászati készítmények egy vagy több dózis leadására alkalmasak. Utóbbi esetben a beteg csepegtető vagy pipetta segítségével az oldat vagy szuszpenzió előremeghatározott térfogatát juttatja az orrüregbe. Spray esetében beosztással ellátott porlasztó spray pumpát alkalmazhatunk.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítményeket aeroszol formában is előállíthatjuk, amelyek különösen a légzőrendszerbe juttathatók; ide tartozik az intranazális adagolás is. Az (I) általános képletű hatóanyagot általában kis szemcsenagyságban (pl. 5 mikron vagy kisebb nagyságú részecskék alakjában) alkalmazhatjuk. Az ilyen részecskénagyság az irodalomból ismert eljárásokkal - pl. mikronizálással - alakítható ki. A hatóanyagot megfelelő hajtógázt tartalmazó nyomásálló tartányban hozzuk forgalomba. Hajtógázként klórozott-fluorozott szénhidrogének (CFC), mint pl. diklór-difluor-metán, triklór-fluor-metán vagy diklór-tetrafluor-etán vagy széndioxid vagy más hasonló gázok alkalmazhatók. Az aeroszokok előnyösen valamely felületaktív anyagot (pl. lecitin) tartalmazhatnak. A hatóanyag adagolását megfelelő beosztású szelep segítségével szabályozzuk. Alternatív módon a hatóanyagot száraz por formájában megfelelő poralakú alappal (pl. laktóz, keményítő, keményítő-származékok, mint pl. hidroxipropilmetilcellulóz vagy polivinilpirrolidon (PVP) keverhetjük össze. A poralakú hordozó az orrüregben gél képez. A por-készítményt dózis-egység formában (pl. kapszulák vagy hüvelyek, mint pl. zselatin vagy bliszter csomagolás) hozhatjuk forgalomba, amelyből a port inhaler segítségével juttatjuk a szervezetbe.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket kívánt esetben a hatóanyag késleltetett vagy szabályozott felszabadulását biztosító enteroszolvens bevonattal láthatjuk el. A találmány szerinti gyógyászati készítmények transzdermális alkalmazásra alkalmas formában vagy szubkutáns hatóanyagleadású alakban is előállíthatók. Az ilyen rendszerek segítségével a hatóanyag késleltetett felszabadulása kedvezően biztosítható és különösen akkor alkalmazható kedvezően, amikor a beteg együttműködése a kezeléssel szemben fontos. A transzdermális készítményeket gyakran a bőrhez tapadó szilárd hordozóhoz rögzítjük. A

találmány szerinti transzdermális gyógyászati készítmény valamely, a bőrbe történő behatolást elősegítő segédanyagot is tartalmazhat, pl. Azone-t (1-dodecil-aza-cikloheptán-2-on). A késleltetett hatóanyagleadású rendszerek a szubdermális rétegbe szubkutáns úton sebészeti beavatkozással vagy befecskendezéssel illeszthetők be. A szubdermális implantátumok esetében a hatóanyag valamely lipid oldható membránba van bekapcsolva; e célra pl. szilikongumi vagy biológiailag lebontható polimerek (pl. politejsav) alkalmazhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen dózis-egység formában állíthatók elő. Az ilyen formák esetében a gyógyászati készítményt a hatóanyag kívánt mennyiségét tartalmazó dózis-egységekben osztjuk el. A dózis-egység formák becsomagolva hozhatók forgalomba; a csomag a készítmény megfelelő mennyiségeit tartalmazza (pl. becsomagolt tabletták, kapszulák vagy porok üvegcsében vagy ampullában). A dózis-egység továbbá maga a kapszula, tablettá, ostya vagy szopogató cukorka lehet, vagy megfelelő számban becsomagolt formában hozható forgalomba.

További megfelelő gyógyászati hordozóanyagok és készítmény formák összefoglaló ismertetése az alábbi irodalmi helyen található: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, kiadó: E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19. kiadás, Easton, Pennsylvania (1995). A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyös formáinak előállítását a 8-14. példában tüntetjük fel.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példák

Kiindulási anyagok előállítása

1. példa

A (21) képletű 4-(1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

1. lépés

Trifluor-metánszulfonsav-3-metil-2-nitro-fenil-észter

Az eljárást az 1. reakciósémán tüntetjük fel.

15,3 g (100 millimól) 3-metil-2-nitro-fenol 200 ml diklór-metánnal és 42 ml trietil-ammónium-tercier-butanoáttal képezett oldatát -30°C -ra hűtjük, majd lassan 21 ml (125 millimól) trifluor-metánszulfonsav-tercier-butanoát adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 perc múlva telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 10 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után színtelen olaj alakjában 26,7 g trifluor-metánszulfonsav-3-metil-2-nitro-fenil-észtert kapunk.

2. lépés

4-(3-Metil-2-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

Az eljárás a 2. reakciósémán tüntetjük fel.

26,7 g (93,6 millimól) trifluor-metánszulfonsav-3-metil-2-nitro-fenil-észter, 17 g (91,3 millimól) 1-tercier-butoxikarbonil-piperazin és 14 ml (100 millimól) trietil-amin 250 ml acetonnal képezett elegyét 25 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vizes ammónium-hidroxid oldattal és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 10 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után aranysárga szilárd anyag alakjában 11 g 4-(3-metil-2-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk. Op.: $101-102^{\circ}\text{C}$.

3. lépés

4-(1H-Indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

10 g (31 millimól) 4-(3-metil-2-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter, 13,2 ml (100 millimól) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetát és 4 ml (50 millimól) pirrolidin 45 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát 20 órán visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. Az etil-acetátos fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 2,5 g 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 200 ml tetrahydrofuranban 50 psi nyomáson 6 órán át hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetát és vizes sósav között megosztjuk. Az etil-acetátos fázist konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatográfálás és 10 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után fehér szilárd anyag alakjában 2,5 g 4-(1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (19) kapunk. Op.: 150-151 °C.

2. példa

A (22) képletű 4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

1. lépés

4-(3-Metil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 4. reakciósémán tüntetjük fel.

2 ml (16,4 millimól) 5-fluor-2-nitro-toluol, 3,35 g (18 millimól) 1-tercier-butoxikarbonil-piperazin és 2,76 g (20 millimól) kálium-karbonát 7 ml dimetil-szulfoxiddal képezett elegyét 100 °C-on 2 órán át hevítjük keverés közben. A reakcióelegyhez 40 ml vizet és 30 ml hexánt adunk. A kiváló élénksárga csapadékot összegyűjtjük, vízzel és hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk. 4,9 g 4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Op.: 145-146 °C.



2. lépés

4-(1H-Indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást az 5. reakciósémán tüntetjük fel.

4,3 g (13,5 millimól) 4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter, 2,12 ml (16 millimól) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál, 1,3 ml (16 millimól) pirrolidin 15 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát 110 °C-on 3 órán át hevítjük. A reakcióelegyhez további 0,7 ml (5 millimól) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetált és 0,42 ml (5 millimól) pirrolidint adunk, majd az elegyet további 15 órán át 110 °C-on hevítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml etanolban felvesszük és lassan forró (valamivel a forráspont alatti) oldathoz adjuk, amely 50 ml etanolban 2 ml vizet, 1 g 10 %-os palládium-szén katalizátort és 4,4 g (70 millimól) ammónium-formiátot tartalmaz. Az adagolás befejezése után az elegyet 10 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot éter és nátrium-karbonát között megosztjuk. Az éteres fázist vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 20 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után sűrű olaj alakjában 3 g 4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (20) kapunk.

A 4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter (20) alternatív előállítás

Az eljárást a 6. reakciósémán tüntetjük fel.

9 g (25,5 millimól) 5-bróm-1-(triizopropil-szilanyl)-1H-indol, 5 g (27 millimól) 1-tercier-butoxikarbonil-piperazin, 0,3 g (1,3 millimól) palládium-acetát, 0,263 g (1,3 millimól) tri-tercier-butyl-foszfin és 3,65 g (38 millimól) nátrium-tercier-butoxid 75 ml xilollal képezett elegyét 110 °C-on 2 órán át hevítjük. A reakcióelegyet 200 ml 50 %-os etil-éter/hexán eleggyel hígítjuk, majd szilikagélen átszűrjük. Az eluáláshoz megfelelő mennyiségű 10 % etil-acetát/hexán elegyet alkalmazunk. Az eluátum vákuumban történő bepárlása után 11,7 g 4-(1-triizopropil-szilanyl-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Világosbarna nehéz szirupot nyerünk.



11,7 g (25 millimól) 4-(1-triizopropil-szilanyl-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 150 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához 26 ml 1,0 mólos tetrahydrofurános tetrabutyl-ammónium-fluorid oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-éter és 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist 20 ml vízzel, 10 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával és 20 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 7 g 4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (20) kapunk.

3. példa

4-(2-Metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 7. reakciósémán tüntetjük fel.

234 ml (117 millimól) 0,5 mólos tetrahydrofurános izopropenil-magnézium-bromid oldatot -40°C -on lassan 12 g (39 millimól) 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 200 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet -40°C -on 20 percen át keverjük, telített vizes ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiával és 20 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után olaj alakjában 4,8 g 4-(2-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (21) kapunk. Tömegspektrum: M^{+} 315.

4. példa

A (23) képletű 4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

1. lépés

4-Hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 8. reakciósémán tüntetjük fel.

400 mg (2,04 millimól) 7-bróm-indol 20 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához argon-



-atmoszférában -78°C -ra történő hűtés közben 3,1 ml (6,1 millimól) 2,0 mólos n-butil-lítiumot csepegtetünk. A reakcióelegyet -78°C -on 15 percen át keverjük, majd 5°C -ra hagyjuk felmelegedni és 30 percen át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet -78°C -ra visszahűtjük és 813 mg (4,08 millimól) piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 5 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 1 órán át keverjük, majd a reakciót 15 ml víz hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos rétegeket konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 20 % aceton/hexán eleggyel eluáljuk. Fehér hab alakjában 520 mg 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk.

2. lépés

4-(1H-Indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 9. reakciósémán tüntetjük fel.

117 mg (0,37 millimól) 4-hidroxi-4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 5 ml piridinnel képezett oldatához 70 μl (0,74 millimól) foszfor-oxi-kloridot adunk egy részletben. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük, a reakciót 10 ml víz lassú hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Világossárga olaj alakjában 100 mg 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk.

3. lépés

4-(1H-Indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 10. reakciósémán tüntetjük fel.

100 mg 4-(1H-indol-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 20 ml etanollal képezett oldatához 20 mg 10 %-os palládium-szén katalizátort adunk. A reakcióelegyet Parr-rázógépbe helyezük és 55 psi hidrogén-nyomáson 24 órán át rázatjuk. A reakcióelegyet Celiten[®] átszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Átlátszó olaj alakjában 78 mg 4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (22) kapunk.



Végtermékek előállítása

1. példa

A (24) képletű 3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol

1. lépés

4-(3-Fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 11. reakciósémán tüntetjük fel.

0,4 g (10 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót jégűtés közben 2,3 g (7,6 millimól) a kiindulási anyagok 1. példájában leírt módon előállított 4-(1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter (19) és 20 ml dimetil-formamid oldatához adunk. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük, majd 1,85 g (8,5 millimól) fenil-diszulfidot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd víz hozzáadása után etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot konyhasó-oldattal mossuk és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 2,9 g 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Op.: 165-166 °C.

2. lépés

4-(3-Benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 12. reakciósémán tüntetjük fel.

9,2 g (15 millimól) Oxone[®] és 40 ml víz oldatát keverés közben 2,9 g 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 50 ml metanollal és 10 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilárd maradék alakjában a szulfon-N-oxidot kapjuk, amelyet 50 ml metanolban oldunk és atmoszférikus nyomáson 0,3 g 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 12 órán át hidrogénezünk. A reakcióelegyhez diklór-metánt adunk, szűrjük és bepároljuk. A maradék éteres eldörzsölése után fehér szilárd anyag alakjában 2,2 g 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Op.: 168-169 °C.



3. lépés

3-Benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol-hidroklorid

Az eljárást a 13. reakciósémán tüntetjük fel.

1 g (2,2 millimól) 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert 5 ml diklór-metánban oldunk és 6 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 perc múlva vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és éterrel mossuk. A vizes réteget ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers szabad bázist kapjuk. A hidroklorid-só etanolból kristályosítható. 550 mg 3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol-hidrokloridot (101) kapunk. Op.: 278-280 °C.

Az 1. lépésben ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy fenil-diszulfid helyett a megfelelő helyettesített fenil-diszulfidokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- 7-piperazin-1-il-3-(toluol-4-szulfonil)-1H-indol (102), op.: 285-287 °C;
- 3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (103), op.: 290 °C;
- 3-(4-fluor-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (104), op.: 247-249 °C;
- 3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (105), op.: 290 °C;
- 3-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (106), op.: 300 °C;
- 3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (107), op.: 295 °C;
- 3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol (108), op.: 280-282 °C;
- 7-piperazin-1-il-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (109); op.: 186-187 °C;
- 3-(3-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (110), op.: 192-197 °C; és
- 3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (111), op.: >300 °C.

Az 1. lépésben ismertetett eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy fenil-diszulfid helyett a megfelelő heteroaril-diszulfidokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- 7-piperazin-1-il-3-(piridin-4-szulfonil)-1H-indol (112), op.: 207-208 °C;
- 7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol (113), op.: 198-199 °C;
- 2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-szulfonil)-benzotiazol (114), op.: 295 °C; és



6-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol (115), op.: 246,7-247,2 °C.

2. példa

A (25) képletű 3-benzolszulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol

1. lépés

4-(3-Fenilszulfanil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

Az eljárást a 14. reakciósémán tüntetjük fel.

0,29 g (12 millimól) nátrium-hidridet jégűtés közben 3 g (10 millimól) a kiindulási anyagok előállításának 2. példája szerint készített 4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter (20) és 30 ml dimetil-formamid oldatához adunk. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük, majd 2,6 g (12 millimól) fenil-diszulfidot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, vizet adunk hozzá, majd az elegyet etil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Cserszínű szilárd anyag alakjában 3,83 g 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk. Op.: 174 °C.

2. lépés

4-(3-Benzolszulfonil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

Az eljárást a 15. reakciósémán tüntetjük fel.

2,57 g (6,28 millimól) 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észter 50 ml diklór-metánnal képezett oldatához jégűtés közben 4,5 g 70 %-os m-klór-perbenzoesavat adunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keverést szobahőmérsékleten 3 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet szárazrapároljuk. A maradékot 50 ml éterrel kezeljük, 10 percen át alaposan keverjük, szűrjük, a szűrőlepenyt etil-éterrel alaposan kimossuk és levegőn szárítjuk. Drapp szilárd anyag alakjában a szulfon-N-oxid m-klór-benzoesavassóját kapjuk, amelyet 45 ml dimetil-formamidban oldunk, 0,24 g Pearlmann-katalizátort adunk hozzá és atmoszférikus nyomáson 4 órán át hidrogénezzük. Az elegyet a katalizátortól szűréssel megszabadítjuk, majd a szűrletet szárazrapároljuk. A maradékot 450 ml 4:1 arányú etil-acetát/kloroform elegyben felvesszük, 1,5 mólos nátrium-karbonát oldat-



tal, majd vízzel mossuk, szárítjuk és részlegesen kb. 50 ml-re bepároljuk. Az elegyet 75 ml éterrel hígítjuk, a szilárd anyagot szűrjük, etil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Rózsaszín/drapp szilárd anyag alakjában 2,4 g 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk. Op.: 238-241 °C (bomlás).

3. lépés

3-Benzolszulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol-hidroklorid

Az eljárást a 16. reakciósémán tüntetjük fel.

0,5 g (1,13 millimól) 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-5-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert 5 ml etanolban oldunk és 3 ml tömény sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 2-3 percen át enyhén forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és 20 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet egy éjjelen át állni hagyjuk, a szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Cserszínű kristályos szilárd anyag alakjában 0,37 g 3-benzolszulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol-hidrokloridot kapunk.

Op.: 254-264 °C (bomlás).

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy fenil-diszulfid helyett a megfelelő helyettesített fenil-diszulfidokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (202), op.: >300 °C;

5-piperazin-1-il-3-[4-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (203), op.: 274,9-280,9 °C;

3-(4-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (204), op.: 282-286,4 °C;

3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (205), op.: >300 °C;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (206), op.: >300 °C;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (207), op.: 289-291 °C; és

3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-piperidin-4-il-1H-indol (208), op.: 272,3-272,9 °C.

3. példa

A (26) képletű 3-benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol



1. lépés

4-(3-Fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

Az eljárást a 17. reakciósémán tüntetjük fel.

220 mg (0,73 millimól) a kiindulási anyagok előállításának 4. példája szerint készített 4-(1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter (22) 15 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához egy részletben 25 mg (0,95 millimól) 95 %-os nátrium-hidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 185 mg (0,88 millimól) fenil-diszulfidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd 50 ml vízbe öntjük. A vizes fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Flash-kromatografálás és 20 % aceton/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után cserszínű szilárd anyag alakjában 200 mg 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk.

2. lépés

4-(3-Benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter

Az eljárást a 18. reakciósémán tüntetjük fel.

190 mg (0,48 millimól) 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter 20 ml metilén-kloriddal képezett jéggel hűtött oldatához nitrogén-atmoszférában részletekben 166 mg (0,96 millimól) m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakciót 2 órán át 0 °C-on folytatjuk, majd befejeződése után a reakcióelegyet 30 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 15 ml vízzel mossuk. A szerves fázist 15 ml 5 %-os kálium-hidroxid oldattal mossuk és bepároljuk. 156 mg 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk.

3. lépés

3-Benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol

Az eljárást a 19. reakciósémán tüntetjük fel.



200 mg (0,45 millimól) 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 20 ml metilén-kloriddal képezett oldatához nitrogén-atmoszférában 5 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 30 perc múlva vákuumban bepároljuk, a maradékot 30 ml 10 %-os vizes kálium-hidroxid oldat és 30 ml etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott világosbarna olajat éterrel eldörzsöljük. Cserszínű szilárd anyag alakjában 113 mg 3-benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol (301) kapunk. Op.: 186-189,5 °C.

4. példa

A (27) képletű 3-benzolszulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol

1. lépés

4-(3-Benzolszulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 20. reakciósémán tüntetjük fel.

0,12 g (3 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót jégűtés közben 1 g (2,3 millimól) 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 20 ml dimetil-formamiddal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 0,17 ml (3 millimól) metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 20 % etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után hab alakjában 0,9 g 4-(3-benzolszulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Tömegspektrum: M^+ 455.

2. lépés

3-Benzolszulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol

Az eljárást a 21. reakciósémán tüntetjük fel.

A 4-(3-benzolszulfonil-1-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észterből a védőcsoportot az 1. példa 3. lépésénél leírt módon eltávolítjuk. Fehér szilárd anyag



alakjában a 3-benzolszulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol szabad bázist (401) kapjuk. Op.: 249-250 °C. A hidroklorid-só 293-295 °C-on olvad.

A fenti eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy az 1. lépésnél 4-(3-benzolszulfonil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter helyett a megfelelő indol-származékot alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol (402), op.: 297-298 °C;

3-benzolszulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (403), op.: 239-240 °C (bomlás);

1-metil-7-piperazin-1-il-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (404),
op.: 295 °C;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (405), op.: 300 °C;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (406),
op.: 279-280 °C;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (407), op.: 295-297 °C;

3-(3-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (408), op.: 300 °C;

3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (409), op.: 198-203 °C;

1-metil-5-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (410),
op.: 235-240 °C;

3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (411), op.: 282-284,5 °C;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol (412), op.: 297-298 °C;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (413), op.: 195-207 °C;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (414), op.: 249,6-253 °C;

3-(3-klór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol (415), op.: 185,5-188,5 °C;

és

1-metil-5-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol (416), op.: 256,8-257,5 °C.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azonban az 1. lépésnél metil-jodid helyett izopropil-jodidot alkalmazunk. Az alábbi vegyületet állítjuk elő:

3-benzolszulfonil-1-izopropil-5-piperazin-1-il-1H-indol (417), M+H = 384.

5. példa

A (28) képletű 3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol

500 mg (1,46 millimól) 3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol (101) és 1 ml 37 %-os vizes formaldehid 25 ml etanollal képezett oldatát 250 mg 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében atmoszférikus nyomáson 30 percen át hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízzel és konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers 3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol szabad bázist kapjuk.

A hidroklorid-só etanol-éter elegyből történő kristályosítás után 160-162 °C-on olvad. 290 mg hidroklorid-sót (501) kapunk.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol helyett a megfelelő indolokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- 3-benzolszulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (502), op.: 260-262 °C;
- 3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (503), op.: 196-203 °C;
- 3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (504), op.: 168,5-175,9 °C;
- 3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (505), op.: 163-171 °C;
- 3-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (506), op.: 199-203 °C;
- 3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (507),
op.: 237,1-241,5 °C;
- 7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol (508),
op.: 237,1-241,5 °C;
- 3-benzolszulfonil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (509), M+H = 356; és
- 3-(4-fluor-benzolszulfonil)-7-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol (510), op.: 178-182 °C.

A fent ismertetett eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy formaldehid helyett a megfelelő aldehideket alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- 3-benzolszulfonil-7-[4-(ciklopropil-metil)-piperazin-1-il]-1H-indol (511), op.: 280-282 °C;
- 3-benzolszulfonil-7-(4-propil-piperazin-1-il)-1H-indol (512), op.: 290-295 °C; és



3-benzolszulfonil-7-(4-etil-piperazin-1-il)-1H-indol (513), op.: 274-275 °C.

Alternatív eljárás a 3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (501) előállítására

1. lépés

1-Benzolszulfonilmetil-3-klór-2-nitro-benzol

Az eljárást a 22. reakciósémán tüntetjük fel.

100 g (0,52 mól) 1-klór-2-nitro-benzolt 450 ml tetrahydrofuránban oldunk, amely 86 mg (0,52 mól) klór-metánszulfonil-benzolt tartalmaz. Az oldatot 1,1 kg (2,2 ekvivalens) 12 %-os 1 mólos tetrahydrofurános kálium-tercier-butoxid (KotBu) oldatba visszük át, amelyet mechanikus keverés mellett -48 °C-ra hűtünk. Az adagolást oly módon szabályozzuk, hogy a tetrahydrofurános kálium-tercier-butoxid oldat hőmérséklete -40 °C fölé ne emelkedjék. Az adagolás befejezése után az elegyet (mély bíborszínű) további 3 órán át -45 °C és -40 °C közötti hőmérsékleten addig keverjük, amíg vékonyrétegekromatográfiás elemzés szerint (4:1 arányú hexán/etil-acetát elegy) kiindulási anyag már nincs jelen. A reakciót 200 ml ecetsav hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet -15 °C-ra hagyjuk felmelegedni. Ezután a reakciót összesen 2,4 liter víz lassú hozzáadásával teljesen leállítjuk. Az elegyet további 18 órán át keverjük, szűrjük, és 500 ml-es részletekben 1,5 liter vízzel mossuk. A szűrőlepenyt hexánnal mossuk és vákuumban nitrogén-atmoszférában 45-50 °C-on szárítjuk. 136 mg 1-benzolszulfonilmetil-3-klór-2-nitro-benzolt kapunk. Op.: 141-142 °C.

2. lépés

1-(3-Benzolszulfonilmetil-2-nitro-fenil)-4-metil-piperazin

Az eljárást a 23. reakciósémán tüntetjük fel.

10 g 1-benzolszulfonilmetil-3-klór-2-nitro-benzolt 25 ml N-metil-piperazinban keverés közben nitrogén-atmoszférában szuszpendálunk. Az elegyet 80 °C-ra (olajfürdő hőmérséklet) hevítjük 14 órán keresztül. A reakciót 80 °C-on 125 ml víz hozzáadásával leállítjuk, a sűrű szuszpenziót szűrjük, 100 ml vízzel és 100 ml hexánnal mossuk, majd váku-



umban 45 °C-on nitrogén-atmoszférában 4 órán át szárítjuk. 11,7 g 1-(3-benzolszulfonilmetil-2-nitro-fenil)-4-metil-piperazint kapunk. Op.: 180-182 °C.

3. lépés

2-Benzolszulfonilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amin

Az eljárást a 24. reakciósémán tüntetjük fel.

25 g 1-(3-benzolszulfonilmetil-2-nitro-fenil)-4-metil-piperazin 500 ml tetrahydrofuranal képezett oldatát 45 °C-ra hevítjük, majd Pearlman-katalizátor (20 %-os palládium-hidroxid/szén) 20 ml tetrahydrofuranal képezett előhidrogénezett szuszpenzióját adjuk hozzá. A keverést hidrogén-atmoszférában 45 °C-on a reakció teljessé válásig folytatjuk (kb. 29 óra). Az elegyet lehűtjük, a katalizátort 10 g Solkafloc[®]-n leszűrjük és 50 ml tetrahydrofuranalal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Hab alakjában 24,9 g 2-benzolszulfonilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amint kapunk.

4. lépés

3-Benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol

Az eljárást a 25. reakciósémán tüntetjük fel.

2,3 g 2-benzolszulfonilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amin 20 ml trimetil-ortoformiáttal képezett oldatához 120 mg p-toluolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet 60 °C-ra hűtjük és egy kálium-hidroxid pikkelyt adunk hozzá. Az elegyet további másfél órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A melegítő olajfürdőt lezárjuk, az elegyet egy éjjelen át nitrogén-atmoszférában keverjük, majd 50 ml telített ammónium-klorid oldatot és 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. A bíborszínű szerves fázist az átlátszó vizes oldattól elválasztjuk, 45 ml vízzel mossuk és bepároljuk. A visszamaradó habot 80 ml etanolban oldjuk. Oldódás után a szabad bázis kikristályosodik. Az elegyet a szilárd anyag újr feloldása céljából visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a melegítést megszüntetjük, 5 ml telített etanos hidrogén-klorid oldatot adunk az elegyhez. Ezután az elegyet keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük és beoltjuk; a kristályosodás azonnal megindul. Az elegyet kb. 40 ml-re bepároljuk és leszűrjük. A szilárd anyagot kb.

3 ml etanollal mossuk és vákuum kemencében 50 °C-on szárítjuk. 1,9 g 3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (501) kapunk. Op.: 160-162 °C.

6. példa

A (29) képletű 3-benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol

1. lépés

4-(2-Metil-3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 26. reakciósémán tüntetjük fel.

0,08 g (1,9 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót 0,4 g (1,3 millimól) a kiindulási anyagok előállítására vonatkozó 3. példában leírt 4-(2-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter (21) 5 ml dimetil-formamiddal képezett jéggel hűtött oldatához adunk, majd a keletkező elegyet 10 percen át keverjük. Ezután 0,3 g (1,4 millimól) fenil-diszulfidot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd víz hozzáadása után az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 0,5 g 4-(2-metil-3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk.
 $M^+ = 409$.

2. lépés

4-(3-Benzolszulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter

Az eljárást a 27. reakciósémán tüntetjük fel.

1,5 g (2,4 millimól) Oxone[®] 20 ml vízzel képezett oldatát 0,5 g (1,2 millimól) 4-(2-metil-3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter és 25 ml metanol oldatához adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilárd maradék formájában a szulfon-N-oxidot kapjuk, amelyet 50 ml metanolban oldunk és atmoszférikus nyomáson 0,3 g 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 12 órán át hidrogénezünk. Az elegyhez diklór-metánt adunk, majd leszűrjük és a szűrletet bepárol-

juk. A maradékot éterrel eldörzsöljük. Fehér szilárd anyag alakjában 0,25 g 4-(3-benzolszulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk.
Op.: 168-169 °C.

3. példa

3-Benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol-hidroklorid

Az eljárást a 28. reakciósémán tüntetjük fel.

0,25 g 4-(3-benzolszulfonil-2-metil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert 2 ml diklór-metánban oldunk, majd 2 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 perc múlva vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és vízzel mossuk. A vizes fázist ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers szabad bázist diklór-metán és éter elegyéből kristályosítjuk. 35 mg 3-benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indolt (601) kapunk. Op.: 188-190 °C.

A fenti eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy az 1. lépésnél fenil-diszulfid helyett a megfelelő helyettesített fenil-diszulfidokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

3-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (602), op.: 118-120 °C;
3-(4-fluor-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (603), op.: 232-236 °C; és
3-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol (604), op.: 182-184 °C.

7. példa

3-Fenilszulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol

Az eljárást a 29. reakciósémán tüntetjük fel.

5 ml trifluor-ecetsavat 700 mg (1,7 millimól) a kiindulási anyagok előállítását bemutató 1. példa 1. lépése szerint készített 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 4 ml diklór-metánnal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet 15 perc múlva vízzel hígítjuk, ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és diklór-metánnal



extraháljuk. A diklór-metános fázist konyhasó-oldattal mossuk és bepároljuk. Szilárd anyag alakjában 3-fenilszulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol (701) kapunk. A hidroklorid-só etanolos hidrogén-kloridból történő kristályosítás után 300 °C-on olvad. Kitermelés 500 mg.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-(3-fenilszulfanil-1H-indol-7-il)-piperazin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter helyett a többi példában leírt megfelelő szulfanil-származékokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:
3-(2,3-diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (702), op.: 255,1-255,5 °C;
3-fenilszulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol (703), op.: 246-247; és
3-(2,6-diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol (704), M+H = 378.

8. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, tömeg/tömeg%</u>
Hatóanyag	20,0 %
Laktóz	79,5 %
Magnézium-sztearát	0,5 %

A komponenseket összekeverjük és kb. 100 mg mennyiségben kapszulákba töltjük. Minden kapszula hozzávetőlegesen a teljes napi dózist tartalmazza.

9. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, tömeg/tömeg%</u>
Hatóanyag	20,0 %
Magnézium-sztearát	0,5 %
Kroszkarmellóz-nátrium	2,0 %
Laktóz	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidon)	1,0 %

A komponenseket összekeverjük és oldószerként metanolt alkalmazva granuláljuk. A granulátumot szárítjuk és megfelelő tablettázógépen kb. 20 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákká préseljük.

10. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Hatóanyag	1,0 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-paraben	0,15 g
Propil-paraben	0,05 g
Granulált cukor	25,5 g
Szorbit (70 %-os oldat)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Ízesítőanyag	0,035 ml
Színezőanyag	0,5 mg
Desztillált víz	q.s. 100 ml

A komponensek összekeverésével orális adagolásra alkalmas szuszpenziót állítunk elő.

11. példa

Parenterális adagolásra alkalmas készítmény (i.v.)

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, tömeg/tömeg%</u>
Hatóanyag	0,25 g
Nátrium-klorid	q.s. izotónia eléréséig
Injekciós célokra alkalmas víz	100 ml

A hatóanyagot az injekciós célokra alkalmas víz egy részében oldjuk. Megfelelő mennyiségű nátrium-kloridot keverés közben hozzáadva izotóniás oldatot nyerünk. Az oldatot az



injekciós célokra alkalmas víz maradék részével a kellő térfogatra feltöltjük, majd 0,2 mikronos membránszűrőn átszűrjük és steril körülmények között csomagoljuk.

12. példa

Kúpok készítése

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, tömeg/tömeg%</u>
Hatóanyag	1,0 %
Polietilénlikol 1000	74,5 %
Polietilénlikol 4000	24,5 %

A komponenseket vízfürdőn megolvasztjuk és összekeverjük, majd a keveréket formákba öntjük. A kúpok össztömege 2,5 g.

13. példa

Helyi kezelésre alkalmas készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, g</u>
Hatóanyag	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Ásványolaj	5
Vazelin	10
Metil-paraben	0,15
Propil-paraben	0,05
BHA (butilezett hidroxí-anizol)	0,01
Víz	q.s. 100

A víz kivételével az összes komponenst összekeverjük és keverés közben kb. 60 °C-ra melegítjük. A keverékhez kb. 60 °C-on erőteljes keverés közben a komponensek emulgeálódásához elegendő mennyiségű vizet adunk; a víz mennyisége q.s. kb. 100 g.



14. példa

Orrspray készítése

Az orrspray készítésének szokásos módszereivel kb. 0,025-0,5 % hatóanyagot tartalmazó több vizes szuszpenziót állítunk elő. A készítmények adott esetben inaktív komponenseket is tartalmazhatnak (pl. mikrokristályos cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, dextróz és más hasonló anyagok). A pH beállításához sósavat adhatunk hozzá. Az orrsprayt beosztásos pumpa segítségével adagolhatjuk; egy kilöveléssel kb. 50-100 µl készítményt juttathatunk az orrüregbe. Az adagolás előnyösen 4-12 óránként 2-4 spray.

15. példa

Radioligand kötődési vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek kötődési aktivitását a következőképpen határozzuk meg.

A ligand affinitást kétszeres mérésekben határozzuk meg oly módon, hogy meghatározzuk a [3H]LSD kompetitív kötődését rekombináns humán 5-HT₆ receptorokat stabilan kifejező HEK293 sejtekből származó sejtmembránokban.

Valamennyi meghatározást 50 mM trisz-hidrokloridot, 10 mM magnézium-szulfátot, 0,5 mM EDTA-t, 1 mM aszkorbinsavat tartalmazó teszt-pufferben (pH 7,4) 37 °C-on 250 µl reakciótérfogatban végzünk el. A [3H] LSD-t (5 nM), kompetitív ligandot és membránt tartalmazó teszt-kémcsöveket vízfürdőben rázatás közben 60 percen át 37 °C-on inkubáljuk, Packard GF-B lemezekben (0,3 % PEI-ben előáztatva) szűrjük, Packard 96-mélyedésses sejtösszegyűjtő felhasználásával, majd jéghideg 50 mM trisz-hidrokloriddal háromszor mossuk. A megkötött [3H] LSD-t (per perc) radioaktív számlálással, Packard TopCount felhasználásával határozzuk meg.

A [3H]LSD-nek a kötődési helyekről történő leszorítását oly módon számszerűsítjük, hogy a koncentráció-kötődési adatokat 4-paraméteres alábbi logisztikai egyenletbe illesztjük:



$$\text{kötődés} = \text{alap} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{alap}}{1 + 10^{-\text{Hill} (\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

A képletben

Hill jelentése a Hill-lejtő;

[ligand] jelentése a kompetitív radioligand koncentrációja; és

IC₅₀ jelentése a radioligand fél-maximális specifikus kötődését előidéző radioligand koncentráció.

A specifikus kötődés ablak a Bmax és alap-paraméterek különbsége.

Az (I) általános képletű vegyületek hatását a 15. példában leírt módon meghatározva azt találtuk, hogy ezek a vegyületek szelektív 5-HT₆ antagonisták.

A fentiekben a találmány specifikus kiviteli alakok leírásával ismertettük. A szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy ezek különböző változtatásai is elvégezhetők és ekvivalens megoldások a találmány igazi szellemének és oltalmi körének megváltoztatása nélkül foganatosíthatók. Ezenkívül az adott helyzetnek, anyagoknak, kompozícióknak, eljárásoknak és eljárási lépéseknek megfelelően sok módosítás hajtható végre anélkül, hogy a találmány szellemétől eltérnénk és az oltalmi kört megváltoztatnánk. Valamennyi fenti módosítás a jelen szabadalom oltalmi körébe tartozik.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 jelentése $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$ vagy $-(CH_2)_{0-1}-A$; ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amely adott esetben egy vagy több alábbi csoporttal helyettesítve lehet: hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-aminokarbonil-, alkil-karbonil-amino-, alkilaminosulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkil-karbonil-csoport; és

R^5 , R^6 és R^7 közül az egyik jelentése (B) általános képletű csoport (ahol W jelentése $-CH-$ csoport vagy nitrogénatom; és R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport vagy benzil-csoport; vagy R^8 és R^9 együtt 3-4 szénatomos alkilén-csoportot képez); és R^5 , R^6 és R^7 közül a másik két csoport egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, halogén-alkil-, ciano- vagy alkil-karbonil-csoportot képvisel]

vagy a különálló izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, előgyógyszerek (prodrug) vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-SO_2-A$.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése aril-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-cso-



- porttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített fenil-csoport.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése -S-A.
 6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése aril-csoport.
 7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített fenil-csoport.
 8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 jelentése (B) általános képletű csoport és W jelentése nitrogénatom.
 9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése -SO₂-A.
 10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített aril-csoport.
 11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-kar-

bonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített fenil-csoport.

12. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített heteroaril-csoport.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített piridinil- vagy benzotiazolil-csoport.

14. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése -S-A.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített aril-csoport.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-



-csoporttal helyettesített fenil-csoport.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése (B) általános képletű csoport és W jelentése nitrogénatom.

18. A 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-SO_2-A$.

19. A 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése aril-csoport.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített fenil-csoport.

21. A 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése $-S-A$.

22. A 21. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített aril-csoport.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, tioalkil-csoporttal, halogénatommal, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, nitro-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkilszulfonil-, halogén-alkilszulfonil-, amino-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkilaminokarbonil-, alkilkarbonilamino-, alkilaminoszulfonil- és/vagy alkilszulfonilamino-csoporttal helyettesített fenil-csoport.

24. A 8. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

3-benzolszulfonil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(piridin-4-szulfonil)-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;

3-benzolszulfonil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

2-(7-piperazin-1-il-1H-indol-3-szulfonil)-benzotiazol;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-2-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-7-piperidin-4-il-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-(toluol-4-szulfonil)-1H-indol;

3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-piperazin-1-il-1H-indol;

7-piperazin-1-il-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-([2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol);

3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-(piridin-2-szulfonil)-1H-indol;

1-metil-7-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-(3-klór-benzolszulfonil)-1-metil-7-piperazin-1-il-1H-indol;

3-benzolszulfonil-1-metil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(2-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(3-klór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol;

7-(4-metil-piperazin-1-il)-3-[2-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol; és
 3-fenilszulfanil-7-piperazin-1-il-1H-indol;
 vagy a különálló izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, vagy gyógyá-
 szatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik.

25. A 17. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

3-benzolszulfonil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-benzolszulfonil-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(2,3-diklór-fenilszulfanil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 1-metil-5-piperazin-1-il-3-[3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
 5-piperazin-1-il-3-[4-(trifluor-metil)-benzolszulfonil]-1H-indol;
 3-(4-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-fenilszulfanil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(2-klór-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(4-fluor-benzolszulfonil)-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(4-fluor-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 3-(2-klór-benzolszulfonil)-1-metil-5-piperazin-1-il-1H-indol;
 vagy a különálló izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, vagy gyógyá-
 szatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik.

26. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag hatékony mennyiségben legalább egy, az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és legalább gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.

27. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, gyógyszerként történő felhasználásra.

28. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti egy vagy több vegyület felhasználása



5-HT₆ agonistákkal enyhíthető betegségállapotok kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

29. A 28. igénypont szerinti felhasználás CNS rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

30. A 29. igénypont szerinti felhasználás pszichózisok, skizofrénia, mániás depressziók, neurológiai rendellenességek, memóriazavarok, figyelemhiányos rendellenesség, Parkinson-betegség, amiotrof laterális szklerózis, Alzheimer-betegség és Huntington-betegség kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

31. A 28. igénypont szerinti felhasználás a gyomor-bélrendszer rendellenességeinek kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

32. A 28. igénypont szerinti felhasználás elhízás kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

33. Eljárás (Ia) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkil-csoport és A , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve, hogy*

- i) valamely (4) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R^2 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése az 1. igénypontban megadott) valamely $(A-S)_2$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport);
- ii) az indol-csoport nitrogénatomját adott esetben alkilezzük;
- iii) a védőcsoportot eltávolítjuk; és
- iv) a piperazin- vagy piperidin-gyűrű nitrogénatomját adott esetben alkilezzük.

34. Eljárás (Ib) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkil-csoport és A , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve, hogy*

- i) valamely (4) általános képletű vegyületet (mely képletben P jelentése védőcsoport és R^2 , R^4 , R^9 és R^{10} jelentése az 1. igénypontban megadott) valamely $(A-S)_2$ álta-

lános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol A jelentése aril- vagy heteroaril-csoport);

- ii) ²a (A-S)₂ általános képletű vegyület kénatomját oxidáljuk;
- iii) az indol-csoport nitrogénatomját adott esetben alkilezzük;
- iv) a piperazin- vagy piperidin-gyűrű nitrogénatomján levő védőcsoportot eltávolítjuk; és
- v) a piperazin- vagy piperidin-gyűrű nitrogénatomját adott esetben alkilezzük.

35. Eljárás (18a) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R⁸ jelentése 1-10 szénatomos alkil-csoport és A, R⁹ és R¹⁰ jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve, hogy*

- i) valamely 1-halogén-2-nitro-benzolt valamely halogén-metánszulfonil-benzollal reagáltatunk;
- ii) az i) lépésnél kapott terméket 1-alkil-piperazinnal amináljuk;
- iii) az ii) lépésnél kapott termékben levő nitro-csoportot redukáljuk;
- iv) az iii) lépésnél kapott termékhez valamely orto-formiátot adunk; és
- v) az iv) lépésnél kapott terméket ciklizáljuk.

36. A találmány, ahogy a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

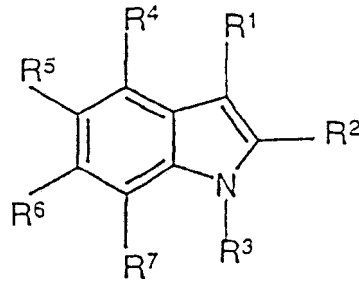
A meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
 1093 Budapest, Kőraktár u. 24.
 Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

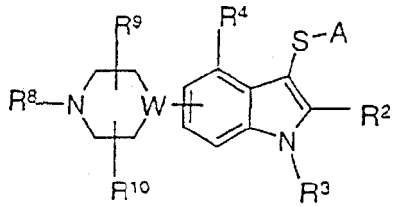
12 oldal rajzzal

2008. 09. 27.
 PK

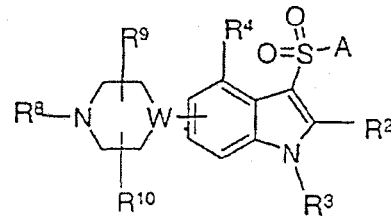
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



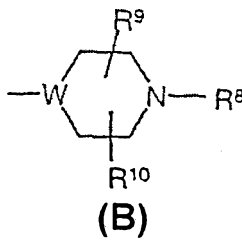
(I)



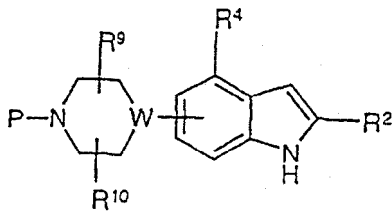
(Ia)



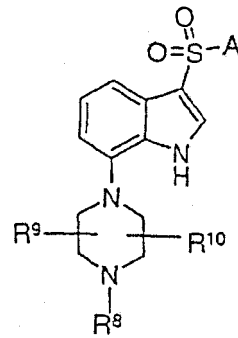
(Ib)



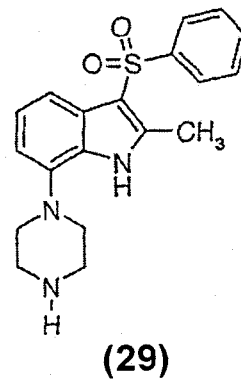
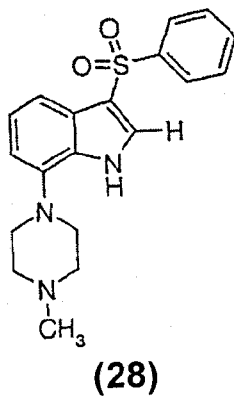
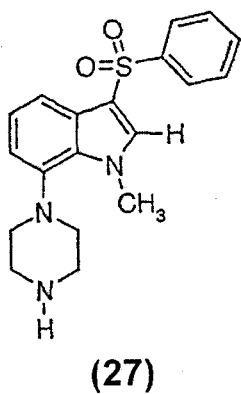
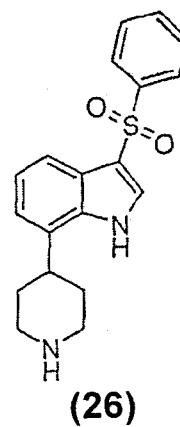
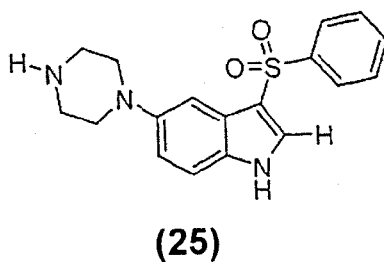
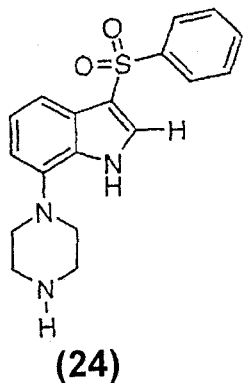
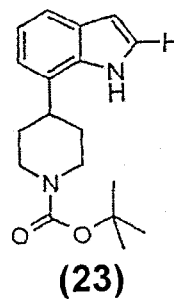
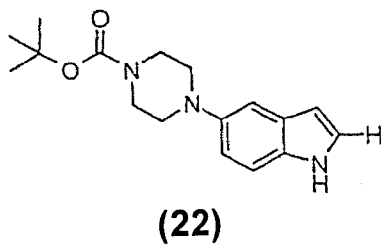
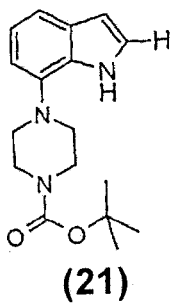
(B)



(4)

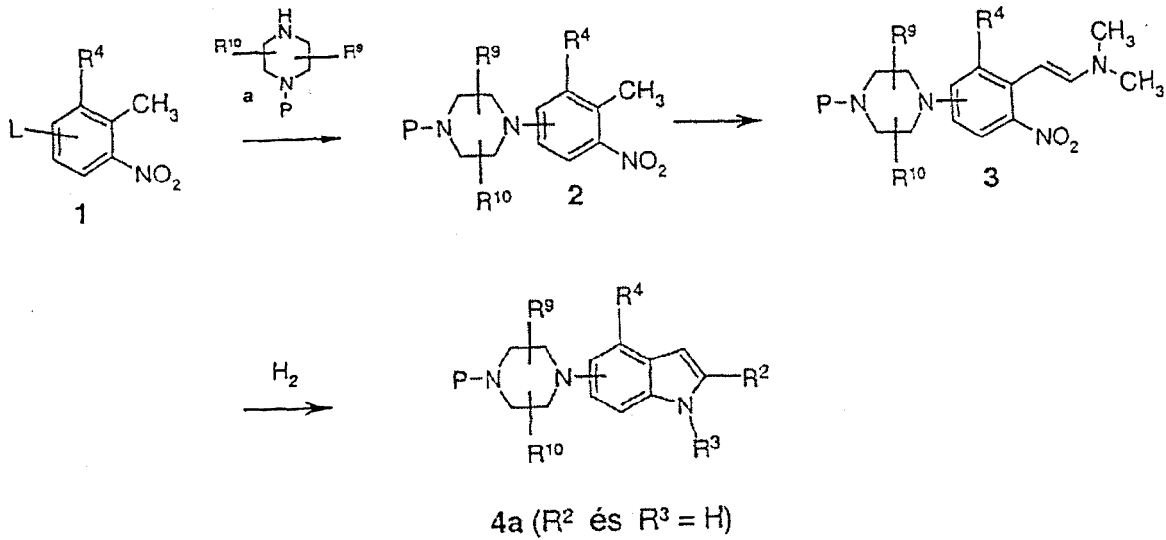


(18a)

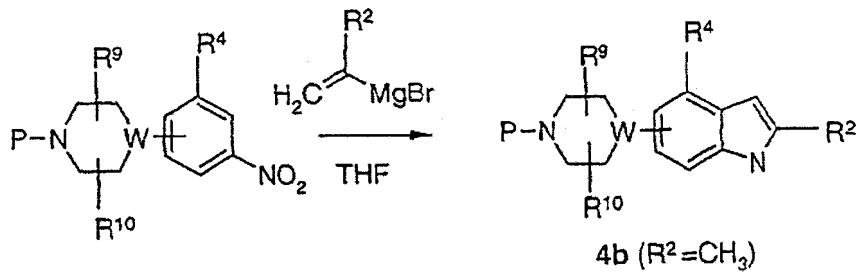


P04 1307

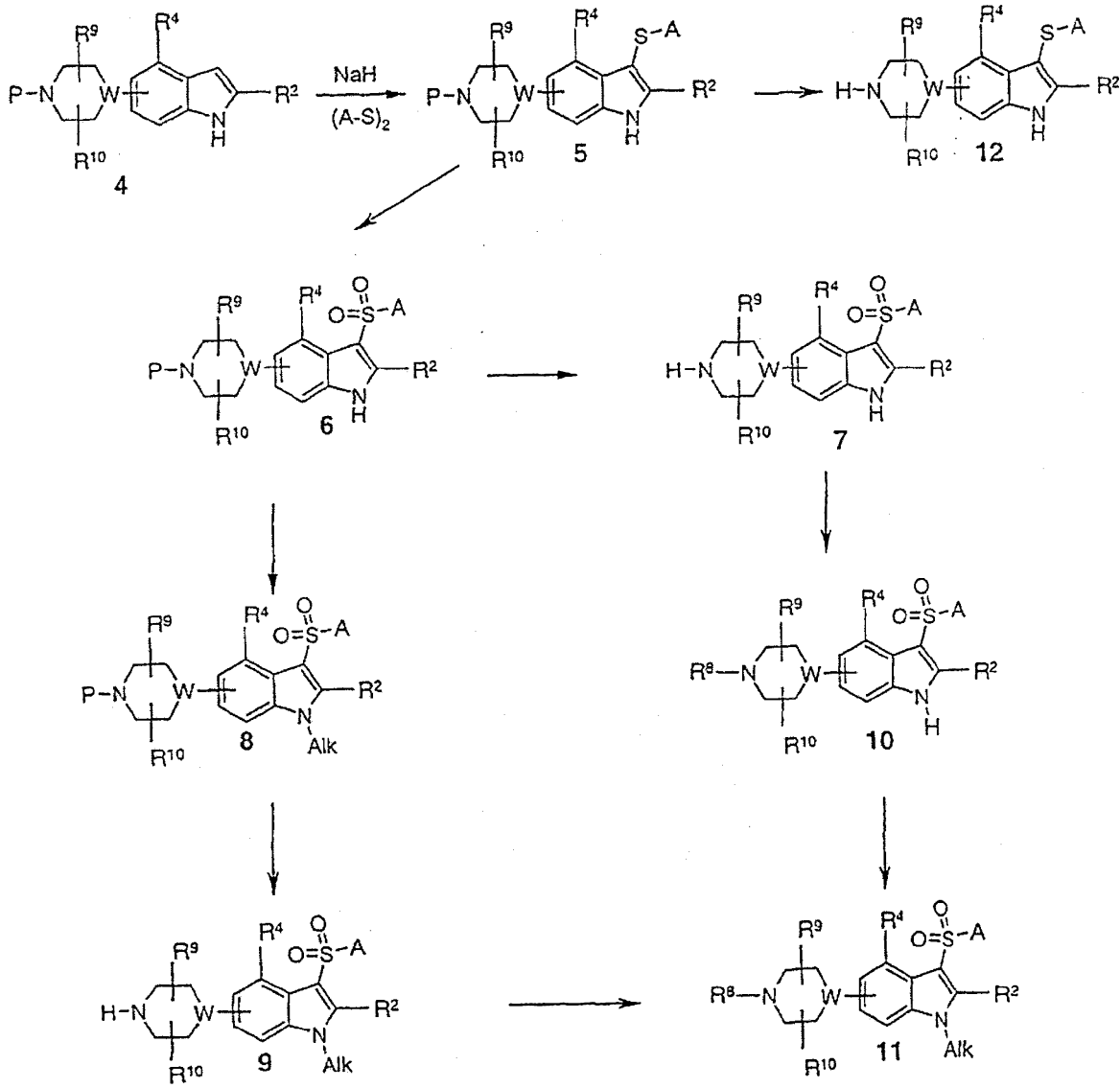
A. reakcióséma



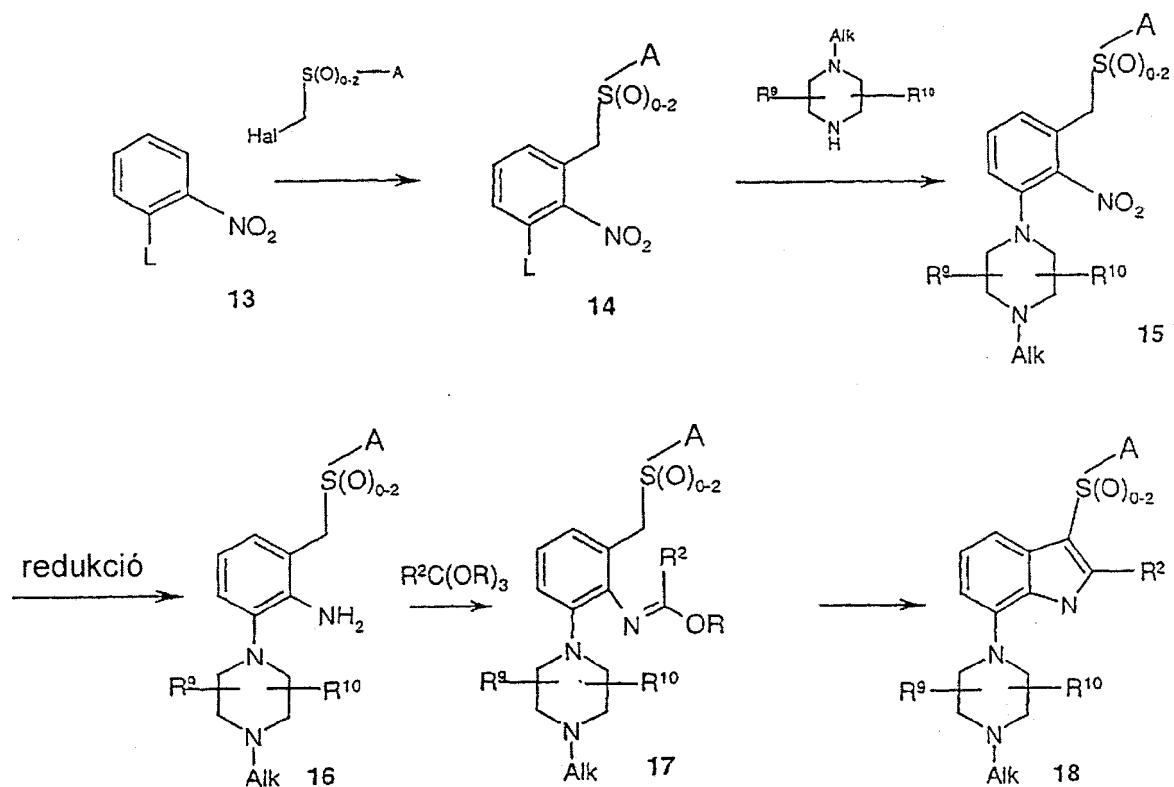
A1. reakcióséma



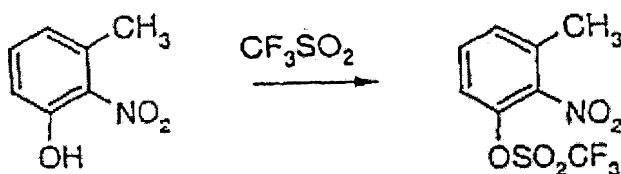
B. reakcióséma



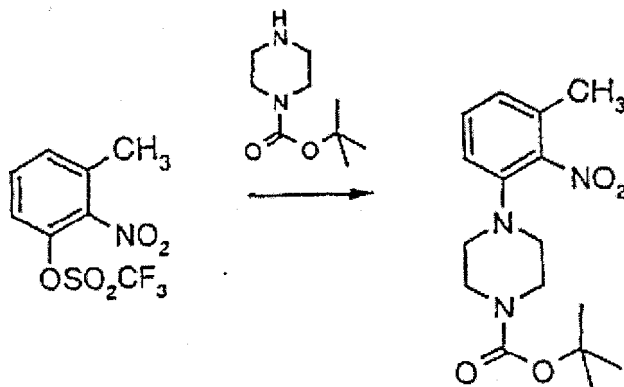
C. reakcióséma



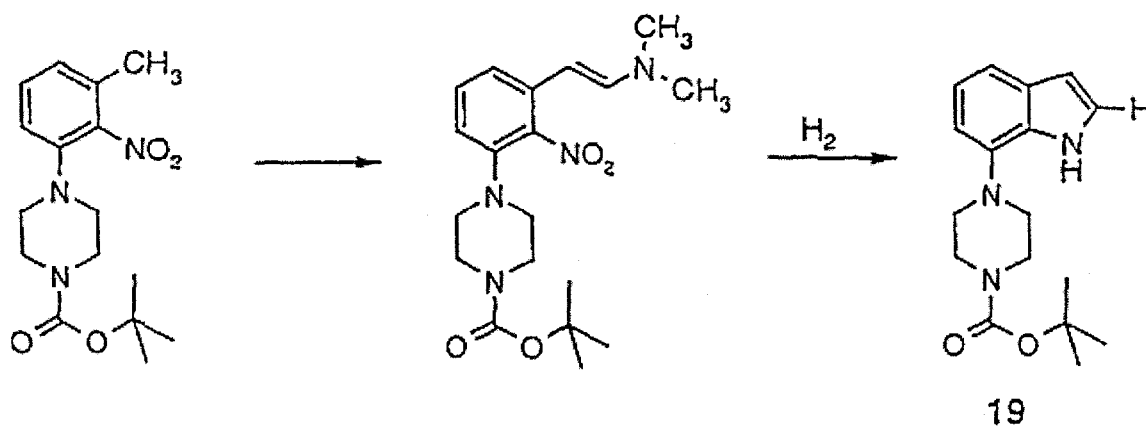
1. reakcióséma



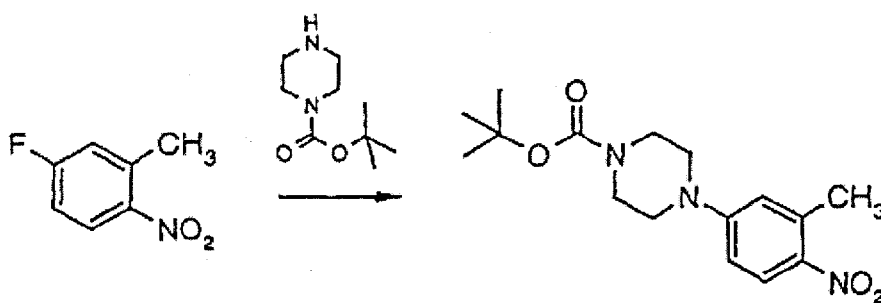
2. reakcióséma



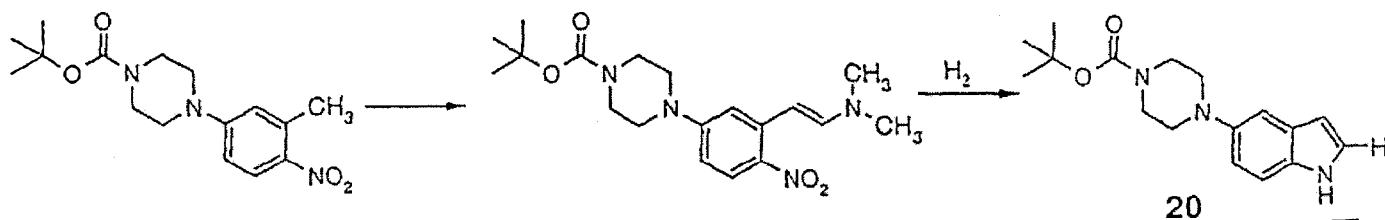
3. reakcióséma



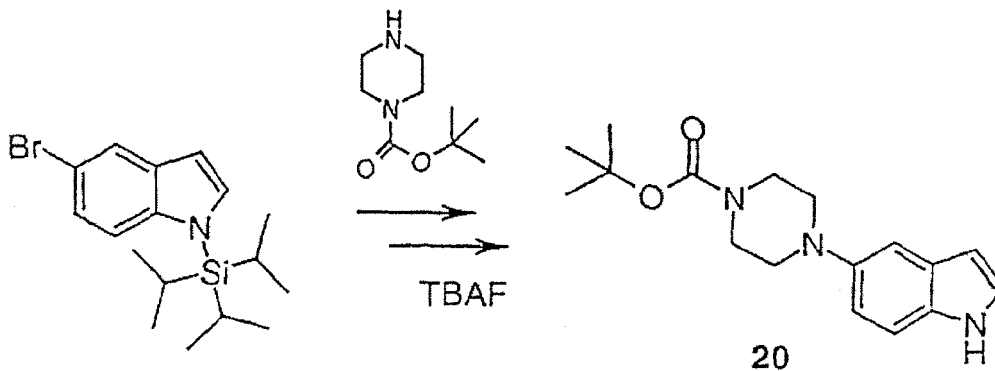
4. reakcióséma



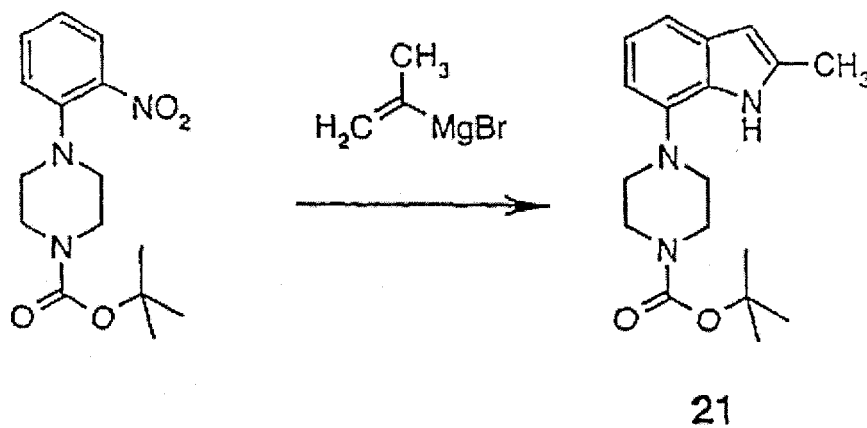
5. reakcióséma



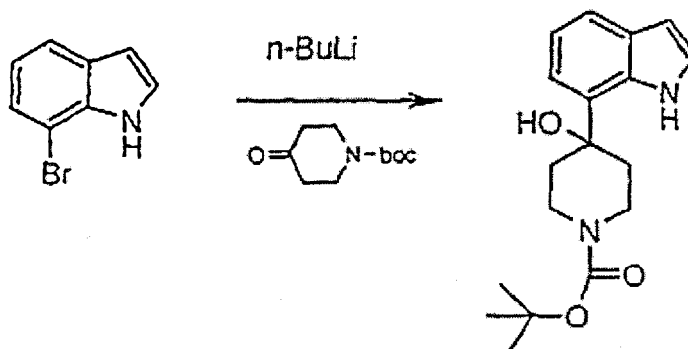
6. reakcióséma



7. reakcióséma

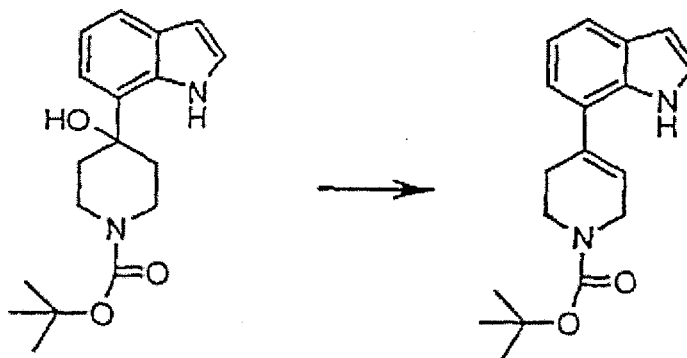


8. reakcióséma

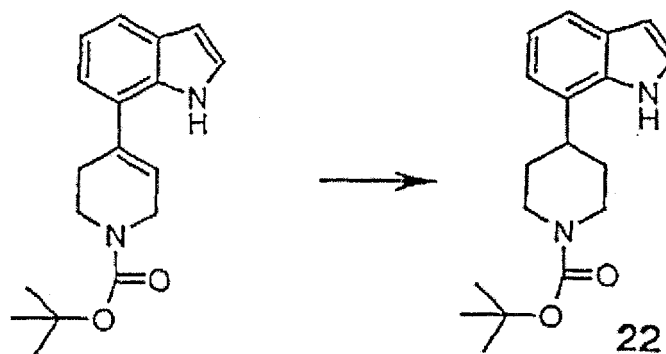


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

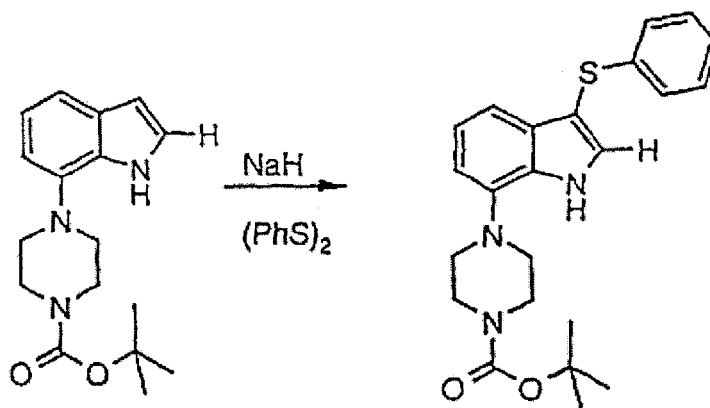
9. reakcióséma



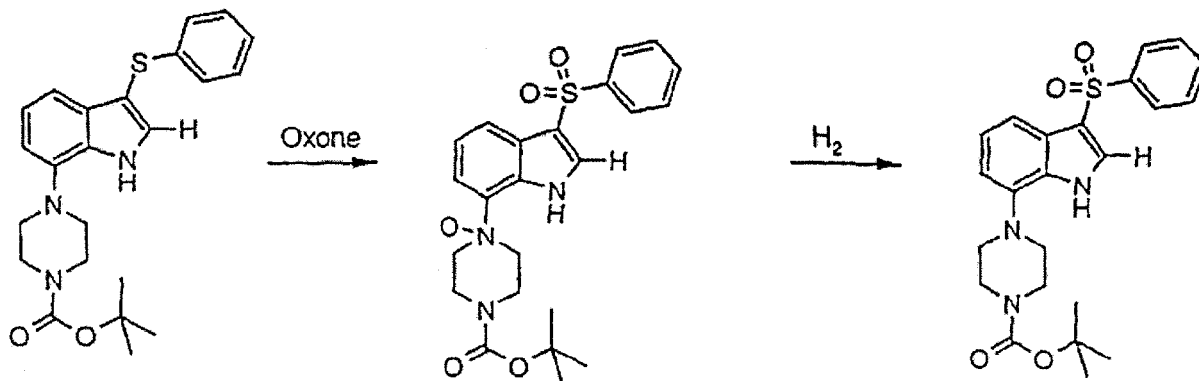
10. reakcióséma



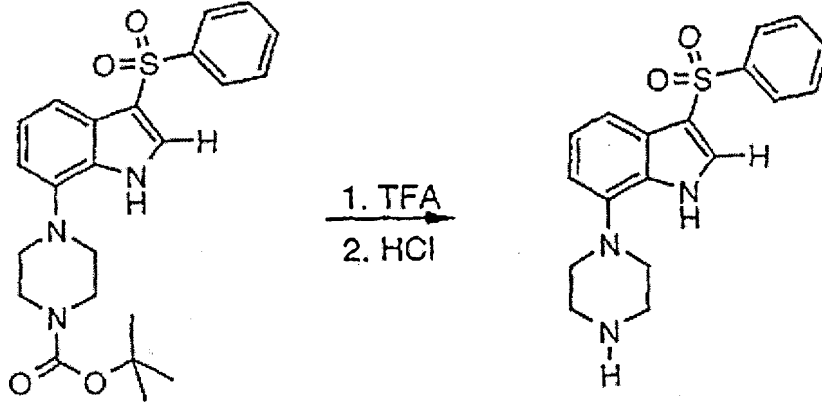
11. reakcióséma



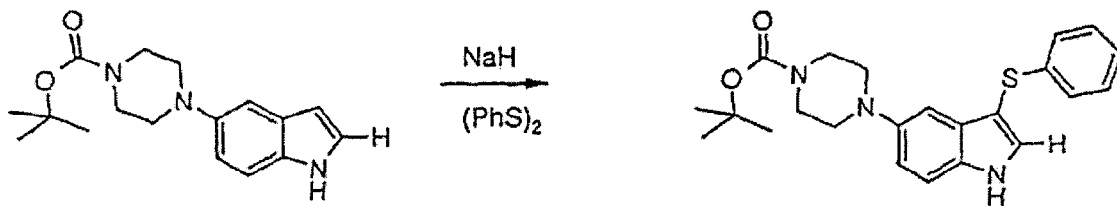
12. reakcióséma



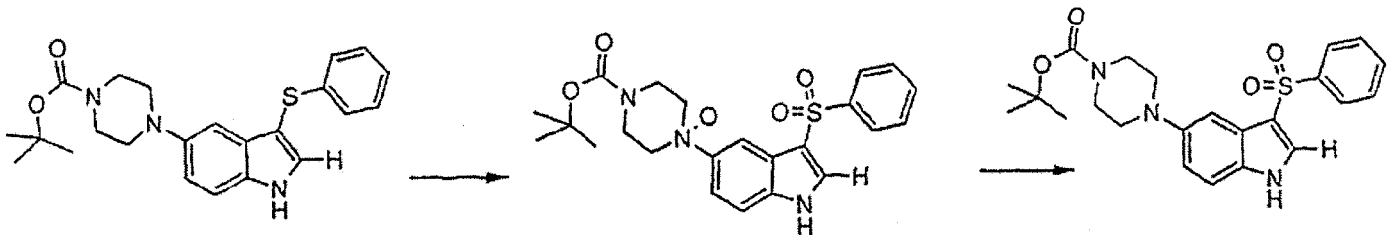
13. reakcióséma



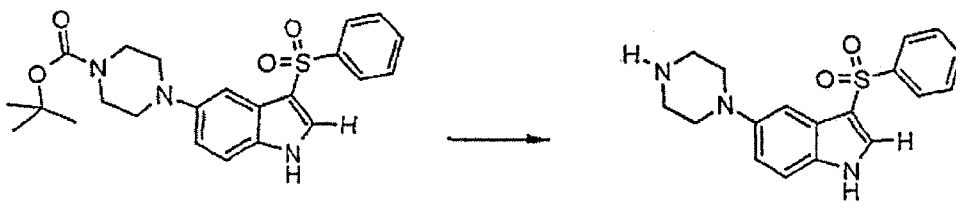
14. reakcióséma



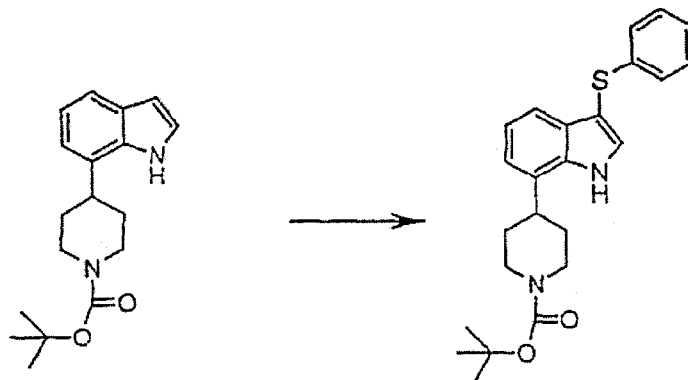
15. reakcióséma



16. reakcióséma



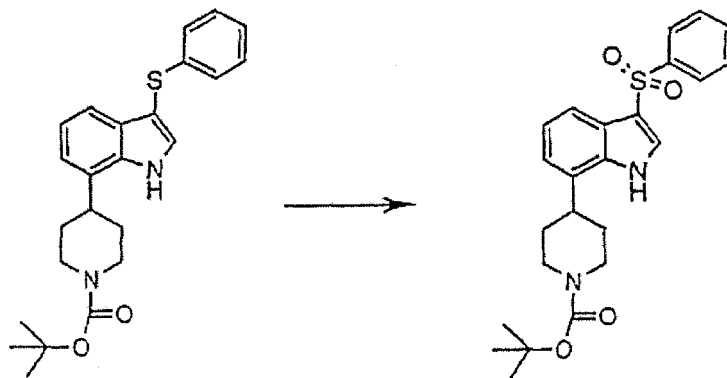
17. reakcióséma



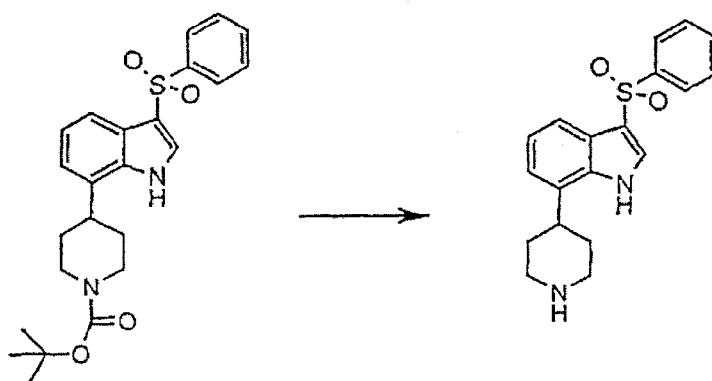
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P04 1307

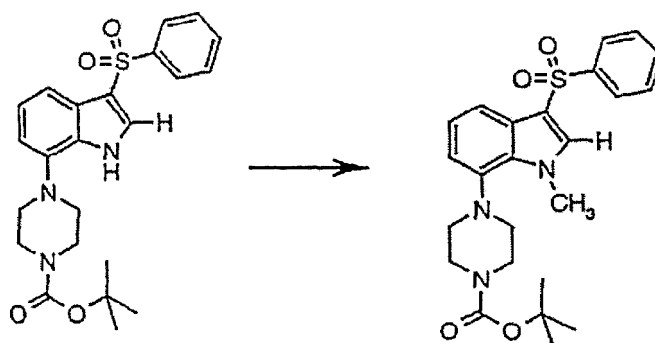
18. reakcióséma



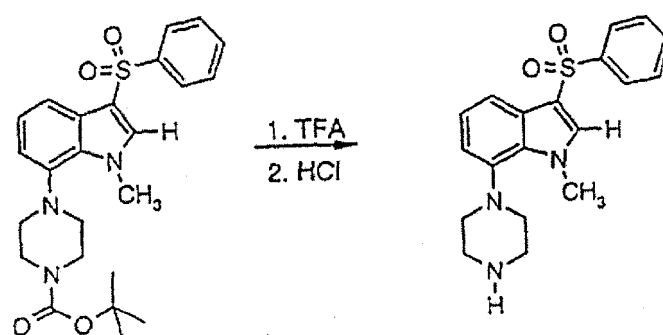
19. reakcióséma



20. reakcióséma

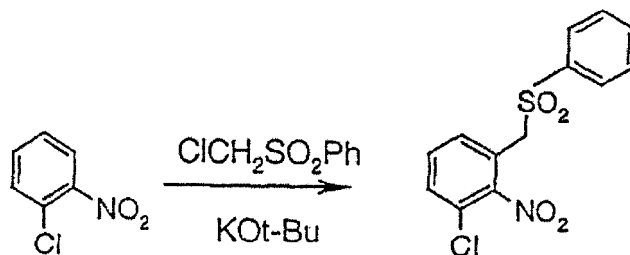


21. reakcióséma

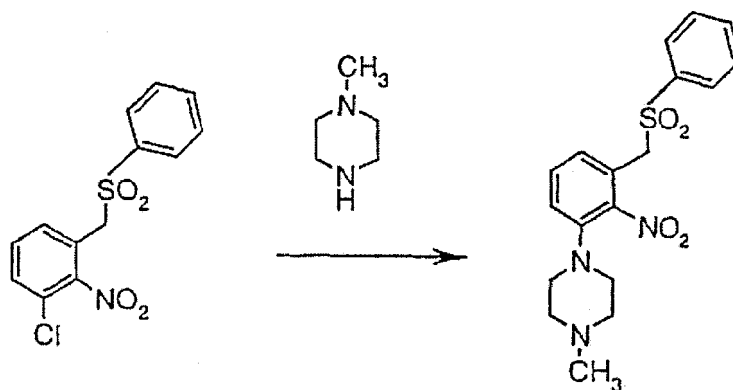


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

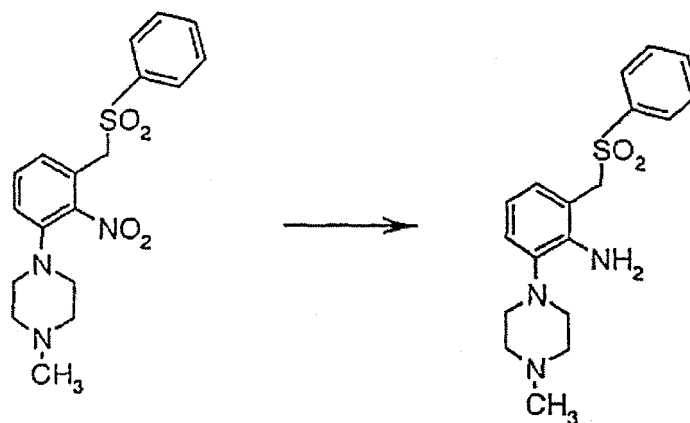
22. reakcióséma



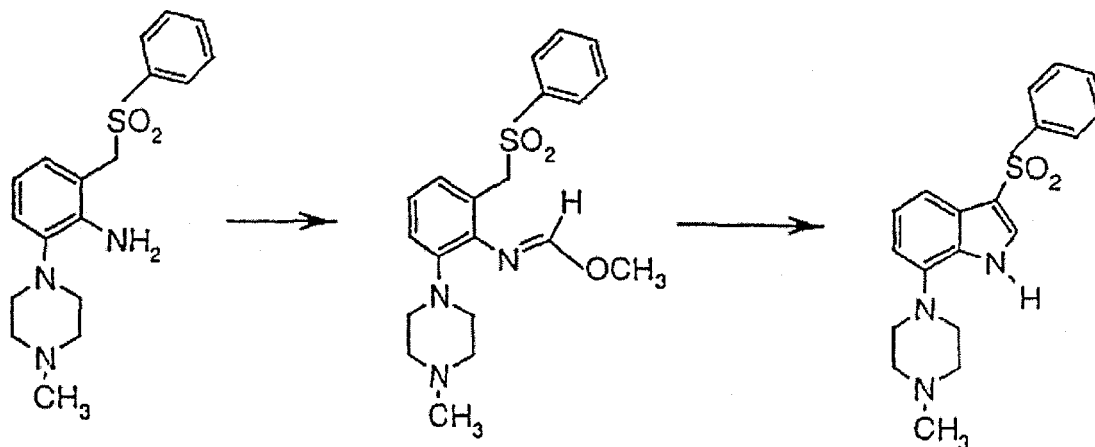
23. reakcióséma



24. reakcióséma

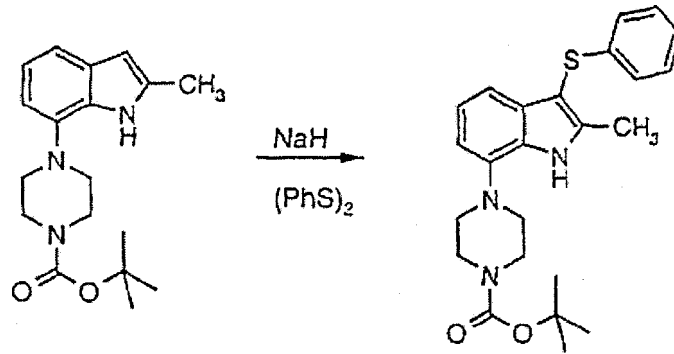


25. reakcióséma

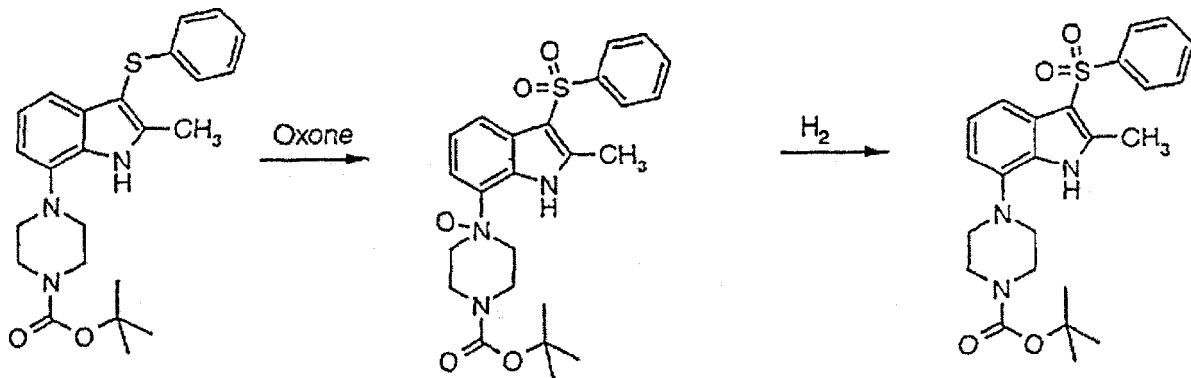


P04 1307

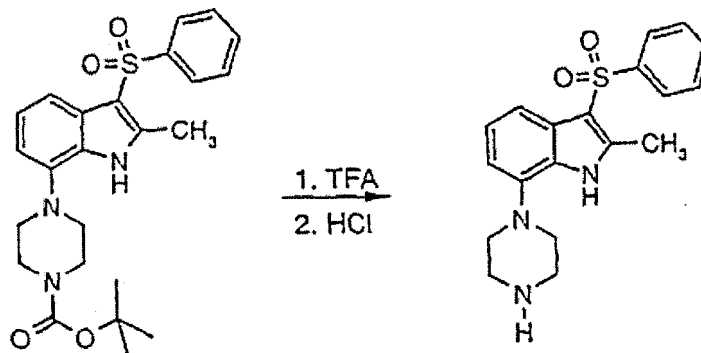
26. reakcióséma



27. reakcióséma



28. reakcióséma



29. reakcióséma

