



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 004 378 T2** 2007.05.31

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 603 914 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 004 378.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/001844**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 713 892.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/081010**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.02.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.09.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.12.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/04** (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0305553

11.03.2003

GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

HAMPRECHT, GlaxoSmithKline, Dieter, I-37135 Verona, IT; MICHELI, GlaxoSmithKline, Fabrizio, I-37135 Verona, IT

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN MIT EINER 5-HT_{2C} REZEPTOR-WIRKUNG UND IHRE VERWENDUNG**

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

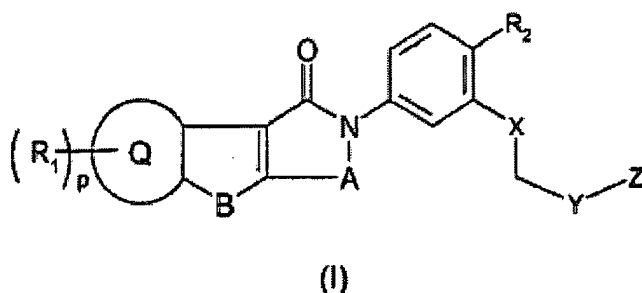
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, welche sie enthalten, und ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von ZNS- und anderen Störungen.

[0002] WO 96/23783, WO 97/48699 und WO 97/48700 offenbaren alle eine Reihe von Indolin-Derivaten, die 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten sind und für die beansprucht wird, dass sie bei der Behandlung von verschiedenen ZNS-Störungen nützlich sind.

[0003] Eine neue Klasse von Verbindungen, die eine 5-HT_{2C}-Rezeptor-Wirkung besitzen, ist entdeckt worden. Die vorliegende Erfindung stellt daher, in einer ersten Ausführungsform, eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verfügung:



wobei:

Q Phenyl oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Rest ist, der mindestens ein Stickstoffatom enthält;

A gleich $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH=CH)-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH=CH-CH_2)-$ oder ein Rest $-(CHR_3)-$ ist, wobei R₃ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyloxy, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen-C₁₋₆-alkoxy oder C₁₋₆-Alkylthio ist;

B gleich O, S oder NR₁₁ ist, wobei R₁₁ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkoxy substituiert ist, oder C₁₋₆-Alkanoyl, das gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkoxy substituiert ist, ist;

R₁ Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyloxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-C₁₋₆-alkylamino, ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest, Nitro, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkoxy, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, Aryl-C₁₋₆-alkyloxy, Aryl-C₁₋₆-alkylthio, COOR₄ (wobei R₄ Amino, Mono- oder Di-C₁₋₆-alkylamino oder ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest ist), COOR₅ oder COR₆ (wobei R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind) ist;

p 0, 1 oder 2 oder 3 ist;

R₂ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyloxy, Halogen-C₃₋₇-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, Mono- oder Di-C₁₋₆-alkylamino oder ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest ist;

X Sauerstoff, Schwefel, $-CH_2-$ oder NR₈ ist, wobei R₈ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist;

Y eine Einfachbindung, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-CH=CH-$ ist; und

Z ein gegebenenfalls substituierter N-gebundener heterocyclischer Rest oder ein C-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest, der mindestens ein Stickstoffatom enthält, ist oder Z gleich $-NR_9R_{10}$ ist, wobei R₉ und R₁₀ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind.

[0004] Den nachstehenden Begriffen, ob sie allein oder als Teil eines anderen Restes verwendet werden, sind die nachstehenden Bedeutungen zu geben, wenn nicht anders erwähnt.

[0005] Der Begriff „6-gliedriger heteroaromatischer Rest, der mindestens ein Stickstoffatom enthält“ bezieht sich auf Reste wie etwa Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

[0006] Der Begriff „Halogen“ und seine abgekürzte Form „Halo“ werden hier verwendet, um Fluor, Chlor, Brom oder Iod zu beschreiben.

[0007] Der Begriff „Alkyl“ wird hier verwendet, um einen unverzweigten oder verzweigten vollständig gesättigten Kohlenwasserstoffrest zu beschreiben. „C₁₋₆-Alkyl“ bezieht sich auf Alkylreste, die ein bis sechs Kohlenstoffatome aufweisen, einschließlich aller isomeren Formen, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Neopentyl, sek-Pentyl, n-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl und Hexyl.

[0008] Der Begriff „C₁₋₆-Alkanoyl“ bezieht sich auf einen Alkanoylrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

einschließlich aller isomeren Formen, wie etwa Methanoyl (oder „Formyl“), Ethanoyl (oder „Acetyl“), Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, sek-Butanoyl, Pentanoyl, Neopentanoyl, sek-Pentanoyl, Isopentanoyl, tert-Pentanoyl und Hexanoyl.

[0009] Der Begriff „C₁₋₆-Alkoxy“ bezieht sich auf einen unverzweigten oder verzweigten Alkoxy- (oder „Alkyloxy-“)Rest, der ein bis sechs Kohlenstoffatome aufweist, einschließlich aller isomeren Formen, wie etwa Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek-Butoxy, tert-Butoxy, Pentoxy, Neopentoxy, sek-Pentoxy, n-Pentoxy, Isopentoxy, tert-Pentoxy und Hexoxy.

[0010] Der Begriff „C₃₋₇-Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen Cycloalkylrest, der 3 bis 7 Kohlenstoffatome aufweist, wie etwa Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan und Cycloheptan. Optionale Substituenten für C₃₋₇-Cycloalkyl schließen ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxy-, Oxo-, C₁₋₆-Alkyl-, Cyano-, CF₃-, OCF₃-, C₁₋₆-Alkoxy- und C₁₋₆-Alkanoylgruppen ein.

[0011] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylthio“ bezieht sich auf einen unverzweigten oder verzweigten Alkylthioest, der ein bis sechs Kohlenstoffatome aufweist, wie etwa Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek-Butylthio, tert-Butylthio, Pentylthio, Neopentylthio, sek-Pentylthio, n-Pentylthio, Isopentylthio, tert-Pentylthio und Hexylthio.

[0012] Der Begriff „Mono- oder Di-C₁₋₆-alkylamino“ bezieht sich auf einen Aminorest, der mit einem C₁₋₆-Alkylrest substituiert ist, oder auf einen Aminorest, der mit zwei C₁₋₆-Alkylresten substituiert ist, wobei die beiden Aminoreste gleich oder verschieden sind. Beispiele für Mono-C₁₋₆-alkylamino schließen Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Isobutylamin, sek-Butylamin, tert-Butylamin, Pentylamin, Neopentylamin, sek-Pentylamin, n-Pentylamin, Isopentylamin, tert-Pentylamin und Hexylamin ein. Beispiele für Di-C₁₋₆-alkylamino schließen Dimethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Dibutylamin, Diisobutylamin, disek-Butylamin, ditert-Butylamin, Dipentylamin, Dineopentylamin, Dihexylamin, Butylmethylamino, Isopropylmethylamino, Ethylisopropylamino, Ethylmethylamino etc. ein.

[0013] Der Begriff „Aryl“ wird hier verwendet, um 5- bis 7-gliedrige monocyclische oder 9- bis 11-gliedrige bicyclische aromatische carbocyclische Reste wie etwa Phenyl oder Naphthyl oder monocyclische oder bicyclische heteroaromatische Reste wie etwa Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Furazanyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothienyl, Chinolyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl und Isochinolyl zu beschreiben; von denen alle gegebenenfalls mit einem oder mehreren aus C₁₋₆-Alkyl (um „Aryl-C₁₋₆-alkyl“ zu bilden), Halogen, CF₃ oder C₁₋₆-Alkoxy (um „Aryl-C₁₋₆-alkoxy“ zu bilden) substituiert sein können.

[0014] Die Begriffe „Halo-C₁₋₆-alkoxy“ oder „Halo-C₁₋₆-alkyl“ werden verwendet, um einen C₁₋₆-Alkoxy- bzw. einen C₁₋₆-Alkylrest, der mit einem oder mehreren Halogenen substituiert ist, zu beschreiben. Beispiele schließen -CHCl₂, -CF₃, -OCF₃ etc. ein.

[0015] Der Begriff „heterocyclischer Rest“ wird hier verwendet, um einen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Heteroatome, die aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind, aufweist, zu beschreiben. Geeignete Beispiele für 4- bis 7-gliedrige heterocyclische Reste schließen Azetidiny, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Oxazolinyl, Isothiazolidinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Azepinyl, Azepanyl, Dioxolanyl, Thienyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydrofuryl, Dioxanyl und Dithianyl ein.

[0016] Der Begriff „N-gebundener heterocyclischer Rest“ wird hier verwendet, um einen heterocyclischen Rest, der über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, zu beschreiben. Geeignete Beispiele für 4- bis 7-gliedrige N-gebundene heterocyclische Reste schließen Azetidiny, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Oxazolinyl, Isothiazolidinyl, Thiazolidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Azepanyl ein.

[0017] Der Begriff „C-gebundener heterocyclischer Rest, der mindestens ein Stickstoff aufweist“ wird hier verwendet, um einen heterocyclischen Rest, der mindestens ein Stickstoffatom enthält und über ein Kohlenstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, zu beschreiben. Geeignete Beispiele für 4- bis 7-gliedrige C-gebundene heterocyclische Reste, die mindestens ein Stickstoffatom aufweisen, schließen Azetidiny, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Azepinyl und Azepanyl ein.

[0018] Mehr als ein optionaler Substituent kann in dem N-gebundenen oder C-gebundenen heterocyclischen Rest vorhanden sein, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und an jegliches Kohlenstoffatom des heterocyclischen Rests oder an ein verfügbares Stickstoffatom gebunden sein können.

[0019] Geeignete optionale Substituenten für den N-gebundenen oder C-gebundenen heterocyclischen Rest schließen C_{1-6} -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkylamino, Aryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, Arylamino, Hydroxy, C_{1-6} -Alkylamido, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, Halogen, Halogen- C_{1-6} -alkyl, einen heteroaromatischen Rest (wie etwa Indol oder Benzimidazol), einen aromatischen oder nicht-aromatischen N-gebundenen oder C-gebundenen heterocyclischen Rest oder einen aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocycl- C_{1-6} -Alkylrest, der gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, ein. Beispiele für einen aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocycl- C_{1-6} -Alkylrest schließen Heterocyclmethyl (wie etwa Pyridinylmethyl und Benzimidazolylmethyl) und Heterocyclethyl (wie etwa Morpholinylethyl und Indolylethyl) ein.

[0020] Substituenten in dem N-gebundenen oder C-gebundenen heterocyclischen Rest können eine Brückenstruktur bilden, um einen Rest wie etwa zum Beispiel 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl zu bilden. Solch ein bicyclischer Rest kann weiter mit den vorstehend aufgelisteten Substituenten substituiert sein. Mehr als ein Substituent kann an demselben Kohlenstoffatom anwesend sein, um Spirostrukturen wie etwa 1,4- und 1,5-Dioxaspiroverbindungen zu bilden.

[0021] Wenn A ein Rest $-(CHR_3)-$ ist, ist R_3 bevorzugt Wasserstoff. A ist bevorzugt gleich $-CH_2-$.

[0022] Wenn p 2 oder 3 ist, können die Reste R_1 gleich oder verschieden sein. Bevorzugt ist p 1 oder 2 und der Rest/die Reste R_1 ist/sind Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor.

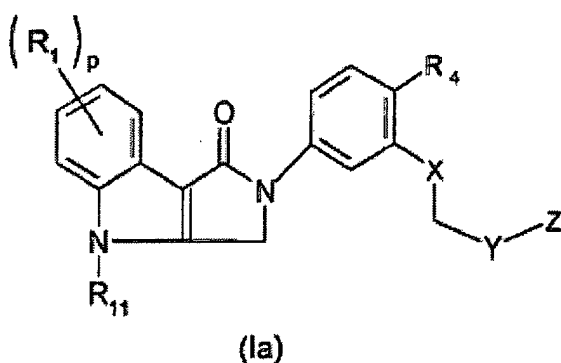
[0023] Bevorzugt ist R_2 C_{1-6} -Alloxy (insbesondere Methoxy), Halogen oder Cyano.

[0024] Bevorzugt ist X gleich Sauerstoff.

[0025] Bevorzugt ist Y gleich $-CH_2-$.

[0026] Bevorzugt ist Z ein gegebenenfalls substituierter N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest, im Besonderen Piperidyl. Bevorzugte Substituenten schließen Halogen, (insbesondere Fluor) und C_{1-6} -Alkyl (insbesondere Methyl) ein.

[0027] Bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Formel (Ia):



wobei R_1 , p, R_{11} , R_4 , X, Y und Z wie für Formel (I) definiert sind. Bevorzugte Merkmale von Formel (I) treffen auch auf Formel (Ia) zu.

[0028] Bevorzugte Verbindung schließen ein:

6-Brom-5-methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;

5-Methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;

5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;

5-Chlor-2-[4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;

2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-1,2-dihydro-8-thia-2-azacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,2-dihydro-8-thia-2-azacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 6-Fluor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,8-dimethyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 6-Chlor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 5-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 6-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 7-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid;
 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

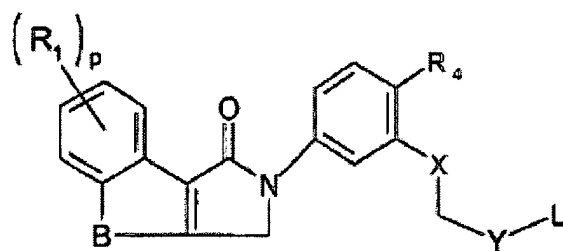
[0029] Die Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze bilden. Es ist selbstverständlich, dass zur Verwendung in der Medizin die Salze der Verbindungen der Formel (I) pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze werden Fachleuten geläufig sein und jene einschließen, die in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 beschrieben sind, wie etwa Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, z.B. mit Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter- oder Phosphorsäure; und mit organischen Säuren, z.B. mit Bernstein-, Malein-, Essig-, Fumar-, Zitronen-, Wein-, Benzoe-, p-Toluolsulfon-, Methansulfon- oder Naphthalinsulfonsäure gebildet werden.

[0030] Die Verbindungen dieser Erfindung können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form vorliegen und können, falls kristallin, gegebenenfalls hydratisiert oder solvatisiert sein. Diese Erfindung schließt innerhalb ihres Umfangs stöchiometrische Hydrate ebenso wie Verbindungen, die variable Mengen von Wasser aufweisen, ein.

[0031] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen (z.B. als geometrische oder „cis-trans“-Isomere, Diastereomere und Enantiomere) vorliegen, und die Erfindung erstreckt sich auf jede dieser stereoisomeren Formen und auf Gemische davon einschließlich Racemate. Die unterschiedlichen stereoisomeren Formen können mit den üblichen Verfahren voneinander getrennt werden, oder ein gegebenes Isomer kann durch stereospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf jegliche tautomeren Formen und auf Gemische davon.

[0032] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Verfügung, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



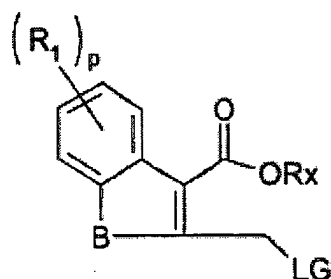
(II)

wobei R_1 , R_2 , p , A , X und Y wie für Formel (I) definiert sind und L eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel (III):

Z-H

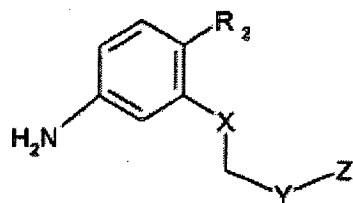
(III)

wobei Z wie für Formel (I) definiert ist; oder
(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III):



(III)

mit einer Verbindung der Formel (IV) oder einem Salz davon:



(IV)

gefolgt von, falls angemessen, einer Behandlung des erhaltenen Zwischenprodukts mit AlMe_3 oder einem ähnlichen oxophilen Reagens;

und für entweder Verfahren (a) oder Verfahren (b) gegebenenfalls gefolgt von:

- Entfernen etwaiger Schutzgruppen; und/oder
- Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); und/oder
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

[0033] Für die Umsetzung von Verfahren (a) ist L geeigneterweise Mesylat. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie etwa DMF in Anwesenheit von Natriumiodid und Kaliumcarbonat stattfinden.

[0034] Für die Umsetzung von Verfahren (b) ist LG eine Abgangsgruppe wie etwa Halogen, zum Beispiel Chlor oder Brom, oder ein Sulfonatester, zum Beispiel Mesyl oder Tosyl. R_x ist gleich Alkyl, zum Beispiel Me. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel wie etwa DMF bei erhöhter Temperatur stattfinden, geeigneterweise bei 100°C . Wo diese Reaktion nicht zu spontaner Cyclisierung der Alkylierungs-Produkt-Zwischenstufe führt, wird dieses Material mit AlMe_3 oder einem ähnlichen oxophilen Reagens behandelt.

[0035] Verbindungen der Formel (I) können in weitere Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden, wobei Standard-Verfahren verwendet werden. Zum Beispiel, und als eine Veranschaulichung im Gegensatz zu

einer Beschränkung, kann eine Verbindung, in der A gleich $-(\text{HCOH})-$ ist, zu einer Verbindung, in der A gleich $(\text{CH}_2)-$ ist, umgewandelt werden, indem ein geeignetes Reduktionsmittel wie etwa Triethylsilan-Trifluoressigsäure verwendet wird, wobei Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet wird.

[0036] Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) sind kommerziell verfügbar oder können gemäß Verfahren, die hier beschrieben sind, hergestellt werden oder können gemäß bekannten Verfahren oder durch dazu analoge Verfahren hergestellt werden.

[0037] Fachleuten wird es selbstverständlich sein, dass es notwendig sein kann, bestimmte Gruppen zu schützen, um die vorstehenden Verfahren durchzuführen. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zu ihrer Anbindung und Entfernung sind auf dem Fachgebiet der organischen Chemie üblich, wie etwa jene, die in Greene T. W., 'Protective groups in organic synthesis', New York, Wiley (1981) beschrieben sind.

[0038] Pharmazeutisch verträgliche Salze können üblicherweise durch Umsetzung mit der/dem angemessenen Säure oder Säurederivat hergestellt werden.

[0039] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten zur Verfügung.

[0040] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines Arzneimittels zur Verfügung, wobei das Verfahren das Mischen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers oder Exzipienten umfasst.

[0041] Ein Arzneimittel der Erfindung, das durch Mischung hergestellt werden kann, geeigneterweise bei Umgebungstemperatur und Atmosphärendruck, wird gewöhnlich für die orale, parenterale oder rektale Verabreichung angepasst und kann als solches in der Form von Tabletten, Kapseln, oralen flüssigen Präparaten, Pulvern, Körnchen, Lutschtabletten, rekonstituierbaren Pulvern, Lösungen zur Injektion oder Infusion oder Suspensionen oder Suppositorien vorliegen. Oral verabreichbare Zusammensetzungen werden im Allgemeinen bevorzugt.

[0042] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in einheitsdosierter Form vorliegen und können übliche Exzipienten wie etwa Bindemittel (z.B. vorgelierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffe (z.B. Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Tablettierungs-Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum oder Siliziumdioxid); Sprengmittel (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycollat); und verträgliche Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Die Tabletten können gemäß Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis wohlbekannt sind, beschichtet werden.

[0043] Orale flüssige Präparate können in der Form einer, zum Beispiel, wässrigen oder öligen Suspension, von Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixiren vorliegen, oder können in der Form eines trockenen Produkts zur Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten Vehikeln vor der Verwendung vorliegen. Solche flüssigen Präparate können übliche Zusatzstoffe wie etwa Suspendierungsmittel (z.B. Sorbitolsirup, Cellulosederivate oder hydrierte essbare Fette), Emulgatoren (z.B. Lecithin oder Acacia), nicht-wässrige Vehikel (die essbare Öle, z.B. Mandelöl, ölige Ester, Ethylalkohol oder fraktionierte Pflanzenöle einschließen können), Konservierungsmittel (z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure) and, falls gewünscht, übliche Geschmacks- und Färbemittel, Puffersalze und Süßungsmittel wie angemessen einschließen. Präparate zur oralen Verabreichung können geeigneterweise formuliert werden, um eine kontrollierte Freisetzung der wirksamen Verbindung zu ergeben.

[0044] Für die parenterale Verabreichung werden flüssige einheitsdosierte Formen hergestellt, wobei eine Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und ein steriles Vehikel benutzt werden. Formulierungen zur Injektion können in einheitsdosierter Form, z.B. in Ampullen, oder in Mehrfachdosis dargereicht werden, wobei eine Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und ein steriles Vehikel, gegebenenfalls mit einem zugegebenen Konservierungsstoff, benutzt werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen annehmen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln, und können Formulierungsmittel wie etwa Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel enthalten. Alternativ kann der wirksame Inhaltsstoff in Pulverform zur Konstitution mit einem geeigneten Vehikel, z.B. mit sterilem pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen. Die

Verbindung kann in Abhängigkeit von dem Vehikel und der verwendeten Konzentration in dem Vehikel entweder suspendiert oder gelöst werden. Beim Herstellen der Lösungen kann die Verbindung zur Injektion gelöst und steril filtriert werden, bevor sie in ein/eine geeignetes/geeignete Fläschchen oder Ampulle gefüllt und versiegelt wird. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe wie etwa ein Lokalanästhetikum, Konservierungs- und Puffermittel in dem Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zusammensetzung nach dem Einfüllen in das Fläschchen gefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden in im Wesentlichen der gleichen Art und Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert wird, statt dass sie gelöst wird, und dass die Sterilisation nicht durch Filtration erreicht werden kann. Die Verbindung kann durch Einwirkung von Ethylenoxid vor der Suspension in einem sterilen Vehikel sterilisiert werden. Vorteilhafterweise ist ein oberflächenaktives oder Netzmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um eine einheitliche Verteilung der Verbindung zu ermöglichen.

[0045] Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Basis formuliert sein und werden im Allgemeinen auch ein oder mehrere Emulgierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Dispergierungsmittel, Suspendierungsmittel, Dickungsmittel oder Färbemittel enthalten. Tropfen können mit einer wässrigen oder nicht-wässrigen Basis formuliert sein, die auch ein oder mehrere Dispergierungsmittel, Stabilisierungsmittel, löslich machende Mittel oder Suspendierungsmittel umfasst. Sie können auch ein Konservierungsmittel enthalten.

[0046] Die Verbindungen der Erfindung können auch in rektalen Zusammensetzungen wie etwa Suppositorien oder Verweileinläufen formuliert sein, die z.B. übliche Suppositorien-Basen wie etwa Kakaobutter oder andere Glyceride enthalten.

[0047] Die Verbindungen der Erfindung können auch als Depot-Präparate formuliert sein. Solche lange wirkenden Formulierungen können durch Implantation (zum Beispiel subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können zum Beispiel die Verbindungen der Erfindung mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (zum Beispiel als eine Emulsion in einem verträglichen Öl) oder als Ionenaustauscherharze oder als begrenzt lösliche Derivate, zum Beispiel als ein begrenzt lösliches Salz, formuliert sein.

[0048] Für die intranasale Verabreichung können die Verbindungen der Erfindung als Lösungen zur Verabreichung über eine geeignete Vorrichtung mit festgelegter oder einheitlicher Dosierung oder alternativ als ein Pulvergemisch mit einem geeigneten Träger zur Verabreichung unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung zur Abgabe formuliert sein. So können Verbindungen der Formel (I) für die orale, bukkale, parenterale, topische (einschließlich ophthalmischer und nasaler), Depot- oder rektale Verabreichung oder in einer Form, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation (entweder durch den Mund oder durch die Nase) geeignet ist, formuliert sein.

[0049] Die Verbindungen der Erfindung können für die topische Verabreichung in der Form von Salben, Cremes, Gelen, Lotionen, Pessaren, Aerosolen oder Tropfen (z.B. Augen-, Ohren oder Nasentropfen) formuliert sein. Salben und Cremes können zum Beispiel mit einer wässrigen oder öligen Basis mit dem Zusatz von geeigneten Dickungs- und/oder Gelierungsmitteln formuliert sein. Salben zur Verabreichung in das Auge können in einer sterilen Art und Weise unter Verwendung von sterilisierten Komponenten hergestellt werden.

[0050] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen Affinität zum 5-HT_{2C} Rezeptor auf. Die Affinität kann durch Abschätzen ihrer Fähigkeit, [³H]-Mesulergin aus Ratten- oder menschlichen 5-HT_{2C}-Klonen, die in 293-Zellen in vitro exprimiert werden, zu ersetzen, bestimmt werden, wie es in WO 94/04533 beschrieben ist.

[0051] Alle Beispiel-Verbindungen wurden gemäß diesem Test untersucht, und es wurde festgestellt, dass sie pK_i-Werte > 5,8 aufweisen. Einige Verbindungen zeigen eine beträchtlich höhere Affinität im Bereich von 7,0 bis > 9,0 in menschlichen Zellen.

[0052] Die intrinsische Wirkung der Verbindungen dieser Erfindung kann gemäß dem [³⁵S]GTPγS-Funktionalitäts-Test bestimmt werden, der in WO 99/07700 beschrieben ist.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind von Nutzen bei der Behandlung von bestimmten ZNS-Störungen wie etwa von Depression (wobei der Begriff hier so verwendet wird, dass er bipolare Depression, unipolare Depression, einzelne oder wiederkehrende schwere depressive Episoden mit oder ohne psychotische Merkmale, katatonische Merkmale, melancholische Merkmale, atypische Merkmale oder postpartales Einsetzen, saisonale affektive Störung, dysthymische Störungen mit frühem oder spätem Einsetzen und mit oder ohne atypische Merkmale, neurotische Depression und soziale Phobie,

Depression, die mit Demenz, zum Beispiel vom Alzheimer-Typ, vaskulärer Demenz mit depressiver Stimmung, schizoaffektiver Störung oder vom depressiven Typ, einhergeht, und depressive Störungen, die aus allgemeinen medizinischen Zuständen einschließlich, aber nicht beschränkt auf Herzinfarkt, Diabetes, Fehlgeburt oder Abtreibung etc. resultieren), einschließt, von Angst einschließlich generalisierter Angst- und sozialer Angststörung, von Schizophrenie, von Panik-Störung, von Agoraphobie, von sozialer Phobie, von Epilepsie, von Zwangsstörung und post-traumatischer Stress-Störung, von Schmerz (insbesondere neuropathischem Schmerz), von Migräne, von Gedächtnisstörungen einschließlich Demenz, von anamnestischen Störungen und von mit dem Alter in Zusammenhang stehender Gedächtnisbeeinträchtigung, von Störungen des Essverhaltens einschließlich Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, von sexueller Dysfunktion, von Schlafstörungen (einschließlich Störungen des Tagesrhythmus, Dyssomnie, Insomnie, Schlafapnoe und Narkolepsie), von Entwöhnung vom Missbrauch von Drogen wie etwa von Kokain, Ethanol, Nicotin, Benzodiazepinen, Alkohol, Koffein, Phencyclidin (Phencyclidin-ähnlichen Verbindungen), Opiaten (z.B. Cannabis, Heroin, Morphin), sedativem Hypnotikum, Amphetamin oder mit Amphetamin verwandten Drogen (z.B. Dextroamphetamin, Methyldamphetamin) oder einer Kombination davon, von Alzheimer-Krankheit, von motorischen Störungen wie etwa Parkinson-Krankheit, von Demenz bei Parkinson-Krankheit, von durch Neuroleptika induziertem Parkinsonismus und dystonen Syndromen ebenso wie von anderen psychiatrischen Störungen, von Störungen, die mit Rückenmarkstrauma und/oder Schädelverletzung wie etwa mit Hydrocephalus einhergehen, von gastrointestinalen Störungen wie etwa RDS (Reizdarmsyndrom), Morbus Crohn, ulcerativer Colitis, durch nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneistoffe induzierter Schädigung ebenso wie von mikrovaskulären Störungen wie etwa dem Makula-Ödem und der Retinopathie.

[0054] Es ist selbstverständlich, dass sich, wie er hier verwendet wird, der Begriff „Behandlung“ auf die Linderung von etablierten Symptomen ebenso wie auf die Prophylaxe bezieht.

[0055] So stellt die vorliegende Erfindung auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als eine therapeutische Substanz zur Verfügung. Im Besonderen stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung der vorstehenden Störungen zur Verfügung. Im Besonderen stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als eine therapeutische Substanz bei der Behandlung einer ZNS-Störung zur Verfügung. Bevorzugt ist die ZNS-Störung Depression und/oder Angst.

[0056] Die Verbindungen der Erfindung können in Kombination mit anderen wirksamen Substanzen wie etwa mit 5HT3-Antagonisten, NK-1-Antagonisten, Serotonin-Agonisten, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI), Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI), tricyclischen Antidepressiva und/oder dopaminergen Antidepressiva verabreicht werden.

[0057] Geeignete 5HT3-Antagonisten, die in Kombination mit den Verbindungen der Erfindungen verwendet werden können, schließen zum Beispiel Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid ein.

[0058] Geeignete Serotonin-Agonisten, die in Kombination mit den Verbindungen der Erfindung verwendet werden können, schließen Sumatriptan, Rauwolschin, Yohimbin, Metoclopramid ein.

[0059] Geeignete SSRIs, die in Kombination mit den Verbindungen der Erfindung verwendet werden können, schließen Fluoxetin, Citalopram, Femoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Indalpin, Sertralin, Zimeldin ein.

[0060] Geeignete SNRIs, die in Kombination mit den Verbindungen der Erfindung verwendet werden können, schließen Venlafaxin und Reboxetin ein.

[0061] Geeignete tricyclische Antidepressiva, die in Kombination mit einer Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Imipramin, Amitriptilin, Chlomipramin und Nortriptilin ein.

[0062] Geeignete dopaminerge Antidepressiva, die in Kombination mit einer Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Bupropion und Amineptin ein.

[0063] Es ist selbstverständlich, dass die Verbindungen der Kombination oder Zusammensetzung gleichzeitig (entweder in derselben oder in verschiedenen pharmazeutischen Formulierungen), getrennt oder nacheinander verabreicht werden können.

[0064] Die Erfindung stellt ferner ein Verfahren ein Verfahren zur Behandlung der vorstehenden Störungen

bei Säugern, einschließlich Menschen, zur Verfügung, welches das Verabreichen einer therapeutisch sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Leidenden umfasst. Im Besonderen stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von einer ZNS-Störung bei Säugern, einschließlich Menschen, zur Verfügung, welches das Verabreichen einer therapeutisch sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Leidenden umfasst. Bevorzugt ist die Störung Depression und/oder Angst.

[0065] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung der vorstehenden Störungen zur Verfügung. Im Besonderen stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung einer ZNS-Störung zur Verfügung. Bevorzugt ist die ZNS-Störung Depression und/oder Angst.

[0066] Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann 0,1 Gewichtsprozent bis 99 Gewichtsprozent, bevorzugt 10 bis 60 Gewichtsprozent, des wirksamen Materials, in Abhängigkeit von dem Verfahren der Verabreichung, enthalten. Die Dosis der Verbindung, die bei der Behandlung der vorstehend erwähnten Störungen verwendet wird, wird in der üblichen Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Leidenden und anderen ähnlichen Faktoren variieren. Jedoch können, als eine allgemeine Leitlinie, geeignete Einheitsdosen 0,05 bis 1000 mg, stärker geeignet 1,0 to 200 mg, betragen, und solche Einheitsdosen können mehr als einmal pro Tag, zum Beispiel zwei- oder dreimal pro Tag, verabreicht werden. Eine solche Therapie kann sich über eine Reihe von Wochen oder Monaten erstrecken. Wenn sie im Einklang mit der Erfindung verabreicht werden, werden keine unverträglichen toxikologischen Wirkungen mit den Verbindungen der Erfindung erwartet.

[0067] Alle Veröffentlichungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Beschreibung zitiert werden, sind hier durch Bezugnahme einbezogen, als wenn jede einzelne Veröffentlichung spezifisch und einzeln als durch Bezugnahme hier einbezogen erwähnt wäre, als wenn sie vollständig dargelegt wäre.

[0068] Die nachstehenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Allgemeines Verfahren 1 (A1): Bildung des Hydrochloridsalzes

[0069] Zu einer Lösung der freien Base in CH_2Cl_2 wurde im Überschuss HCl (1 M in Et_2O) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand verrieben, wobei ein Gemisch von $\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$, ca. 1:1, verwendet wurde, und getrocknet, um das entsprechende Hydrochloridsalz zu ergeben.

Allgemeines Verfahren 2 (A2): Bromierung, um substituierte brommethylierte heterobicyclische Verbindungen zu bilden

[0070] Ein Gemisch der substituierten methylierten heterocyclischen Verbindung, N-Bromsuccinimid (typischerweise 1,1 Äquivalente) und Benzoylperoxid (0,05 Äquivalente) in trockenem CCl_4 (2 ml pro mmol substituiertem Toluol) wurden bei Rückfluss erhitzt. Nach kompletter Umwandlung (typischerweise 5 h; NMR-Kontrolle) ließ man das Gemisch abkühlen, es wurde filtriert (wobei mit CH_2Cl_2 :Petrolether, ca. 1:1, gewaschen wurde), aufkonzentriert und einer Säulenchromatographie unterworfen, um die entsprechende substituierte brommethylierte heterocyclische Verbindung zu ergeben.

Allgemeines Verfahren 3 (A3): Bildung des Methylesters

[0071] Zu der substituierten heterobicyclischen Carbonsäure in trockenem CH_2Cl_2 (ca. 0,2 bis 0,5 M), welches katalytisches DMF (ca. 0,1 Äquivalente) enthielt, wurde bei 0 °C unter Rühren Oxalylchlorid (ca. 1,3 Äquivalente) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte (typischerweise 1 bis 2 h), wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurde trockenes Methanol gegeben (um eine ca. 0,2 bis 1 M Lösung zu ergeben; ACHTUNG: In Maßstäben über ca. 5 mmol war dies mit einer signifikanten Wärmeentwicklung verbunden.), und das Gemisch wurde 16 h stehen gelassen oder alternativ bei 60 °C 2 h erhitzt. Das Material, das nach der Verdampfung der flüchtigen Anteile erhalten wurde, wurde als solches verwendet oder durch Säulenchromatographie gereinigt.

Allgemeines Verfahren 4 (A4): N-Methylierung

[0072] Zu dem substituierten Indol in trockenem DMF (ca. 0,5 M) wurde Methyljodid (1 Äquivalent) zugegeben, gefolgt von Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 1,2 Äquivalente). ACHTUNG: In Maßstäben über ca. 2 mmol war dies mit einer signifikanten Wärmeentwicklung verbunden. Nach 3 h wurde Wasser unter Rühren zugegeben und das Produkt von einer akzeptablen Reinheit für die weitere Umwandlung, wie angemessen, entweder durch Filtration gesammelt und nacheinander mit Wasser, ein paar Tropfen MeOH und Petrolether gewaschen oder aus der Extraktion dieses Gemischs unter Verwendung von Petrolether:EtOAc:CH₂Cl₂, 2:1:1, Verdampfung der flüchtigen Anteile und Verreibung des Rückstands mit Petrolether erhalten.

Allgemeines Verfahren 5 (A5): Chlorierung, um substituierte chlormethylierte heterobicyclische Verbindungen zu bilden

[0073] Ein Gemisch der substituierten methylierten heterocyclischen Verbindung wurde, wie in Verfahren A2 beschrieben, behandelt, außer dass N-Chlorsuccinimid statt N-Bromsuccinimid verwendet wurde, um die entsprechende substituierte chlormethylierte heterocyclische Verbindung zu ergeben.

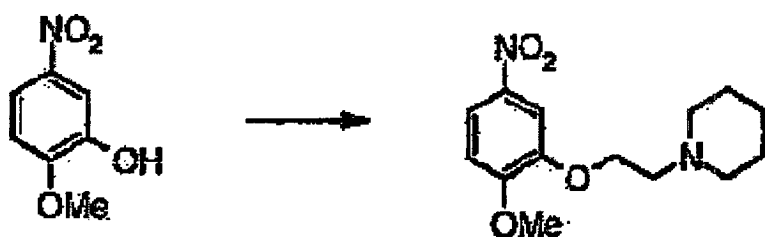
Allgemeines Verfahren 6 (A6): Herstellung von substituierten 2-(2-Nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäuremethylester-Verbindungen

[0074] Typischer Maßstab 5 mmol: Zu NaH (60 % in Mineralöl, 2,3 Äquivalente) in trockenem DMF (20 ml pro 1 g 60 % NaH) wurde bei 0 °C portionsweise über 20 min über eine Spritze unter lebhaftem Rühren Acetylacetatmethylester (2,1 Äquivalente) zugegeben. Nach 10 min ließ man dieses Gemisch sich auf 25 °C erwärmen und gab es zu einem gerührten Reaktionsgefäß, das in einem Eisbad gekühlt wurde und welches das substituierte 2-Nitrofluorbenzol (1,0 Äquivalent) enthielt, zu. Nach 45 min ließ man das Gemisch sich auf 25 °C erwärmen. Nach 16 h wurde im Überschuss HCl (2 M) zugegeben, gefolgt von Wasser und Et₂O. Die Phasen wurden gemischt, um die substituierten 2-(2-Nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäuremethylester-Verbindungen zu ergeben.

Allgemeines Verfahren 7 (A7): Herstellung von substituierten Indolen unter Verwendung von TiCl₃

[0075] Zu einem gerührten Gemisch der substituierten 2-(2-Nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäuremethylester-Verbindungen in HOAc (6,5 ml pro mmol) wurde eine Lösung von TiCl₃ (15 % in 20 bis 30 %iger wässriger HCl, 6,5 ml pro mmol) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde auf 90 °C 1,5 h erhitzt, dann in einem Eisbad gekühlt. Wasser und CH₂Cl₂:MeOH, 9:1, wurden unter Rühren zugegeben. Die organische Phase wurde gesammelt, mit EtOAc:Petrolether, 1:1, verdünnt, gewaschen (zweimal mit Salzlösung) und aufkonzentriert. Die gewünschten substituierten Indole wurden in adäquater Reinheit für die weitere Umwandlung erhalten, entweder nach Verreibung (Et₂O:Petrolether, 1:5) oder nach Säulenchromatographie.

Herstellung 1 (H1): 1-(2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-ethyl]-piperidin



[0076] Zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-nitrophenol (10 g) wurden bei Raumtemperatur K₂CO₃ (23 g) und (1-(2-Chlorethyl)-piperidinhydrochlorid) (12 g) zugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Die Suspension wurde mit Wasser verdünnt und zweimal mit EtOAc:Et₂O, 1:2, extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, im Vakuum zur Trockene aufkonzentriert, um das in der Überschrift genannte Produkt als ein braunes Öl zu erhalten (99 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,45-2,60 (m, 4H), 1,55-1,65 (m, 4H) (m, 4H), 1,35-1,50 (m, 2H).

MS (m/z): 281 [MH]⁺.

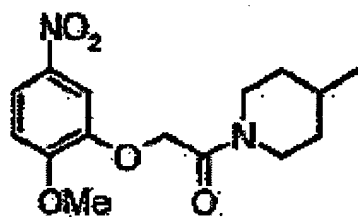
Herstellung 2 (H2): 4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-yl)-ethoxyphenylamin (Hydrochlorid)



[0077] Zu 1-[2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-ethyl]-piperidin (59 mmol) in einem Gemisch von MeOH (140 ml), NH_4Cl (17,1 g), Wasser (140 ml) und konz. wässriger HCl (4,9 ml) wurde Eisenpulver (10,6 g) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Rückfluss unter lebhaftem Rühren 90 min erhitzt und auf ca. das halben Volumen im Vakuum aufkonzentriert. EtOAc wurde zugegeben, filtriert (Celite), mit Wasser gewaschen. Et_2O wurde zugegeben, die Phasen wurden gemischt und die wässrige Phase gesammelt. K_2CO_3 wurde bis zu einem pH von ca. 9 bis 10 zugegeben, und das Gemisch wurde zweimal mit EtOAc: Et_2O , 1:1, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (K_2CO_3), filtriert und aufkonzentriert, um die freie Base der in der Überschrift genannten Verbindung als ein rotes Öl (56 mmol) zu ergeben. NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,67 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (bs, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 1,51-1,62 (m, 4H), 1,35-1,46 (m, 2H).

[0078] Die Chargen dieses Materials wurden zu dem Hydrochloridsalz, wie erforderlich, durch Behandeln einer Lösung der freien Base in Dichlormethan mit 1 Äquivalent HCl (1 M Lösung in Et_2O), gefolgt von Eindampfung zur Trockene umgewandelt.

Herstellung 3 (P3): 2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-1-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethanon



[0079] Zu einer NaOH-Lösung (14 g NaOH, 350 mmol, in 300 ml Wasser) bei 0 °C, die 4-Methylpiperidin (36 ml, 310 mmol) enthielt, wurde Chloracetylchlorid (23,7 ml, 305 mmol) in 10 min unter lebhaftem Rühren bei 0 °C zugegeben. Nach 3 h wurde das Gemisch unter Verwendung von HCl (2 M wässrig) angesäuert, und die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 (2×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene aufkonzentriert, um 37 g der Zwischenstufe zu ergeben, die in N-Methylpyrrolidon (120 ml) gelöst wurde.

[0080] Zu dieser Lösung wurden 2-Methoxy-5-nitrophenol (24 g, 156 mmol), K_2CO_3 (21 g, 152 mmol) und NaI (2 g, 13 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde mechanisch gerührt und bei 120 °C erhitzt. Nach 16 h wurde die Umsetzung gekühlt und mit Et_2O (500 ml) verdünnt, die organische Phase wurde zweimal mit Wasser (2×150 ml), dann mit NaOH (wässrig, 1 M, 100 ml) und schließlich mit Salzlösung (150 ml) gewaschen.

[0081] Die organische Phase wurde über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene aufkonzentriert, um 35 g der in der Überschrift genannten Verbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben. NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,87 (s, 3H), 4,55 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,68 (t, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,01 (d, 3H). MS (m/z): 309 $[\text{MH}]^+$.

Herstellung 4 (H4): 1-[2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-ethyl]-4-methylpiperidin



[0082] 2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-1-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethanon (11 g, 35,7 mmol) wurde in wasserfreiem THF (20 ml) gelöst. 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2,2 Äquivalente, 78,5 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung zugegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden bei Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, CH_3OH (100 ml) wurde zugegeben, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_3OH (100 ml) gelöst, 6 N HCl (200 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde für 30 min auf Rückfluss erhitzt. Das CH_3OH wurde unter vermindertem Druck entfernt, und die verbleibende wässrige Lösung wurde mit 2,5 N NaOH alkalisiert ($\text{pH} > 10$). Die basische Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3×80 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um 9,4 g des in der Überschrift genannten Produkts als ein rotes Öl zu ergeben. (Ausbeute: 89 %). NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,91 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 0,92 (d, 3H). MS (m/z): 295 $[\text{MH}]^+$.

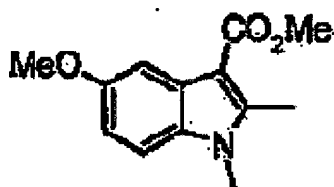
Herstellung 5 (H5): 4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin



[0083] Zu einer Lösung von 1-[2-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-ethyl]-4-methylpiperidin (9,5 g, 32,3 mmol) in absolutem EtOH (200 ml) wurde Pd/C 10 % (1 g) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur bei 1 Atmosphäre hydriert. Nach 5 h wurde das Reaktionsgemisch durch eine Celite-Einlage filtriert, und die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, um 8,5 g des in der Überschrift genannten Produkts als einen braunen Feststoff zu ergeben (Ausbeute: 99 %). NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,61 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,60 (bs, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 1,1 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

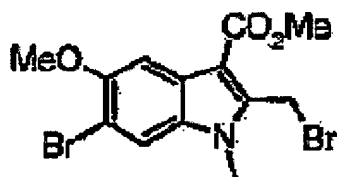
[0084] Chargen dieses Materials wurden zu dem Hydrochloridsalz, falls erforderlich, wie für Herstellung 2 beschrieben, umgewandelt.

Herstellung 6 (H6): 5-Methoxy-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester



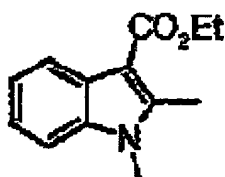
[0085] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 5-Methoxy-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäure gemäß Verfahren A3 (quantitative Ausbeute) erhalten: NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,60 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). Smp.: 123-126 °C.

Herstellung 7 (H7): 6-Brom-2-brommethyl-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester



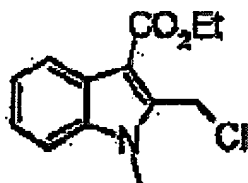
[0086] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 5-Methoxy-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester gemäß Verfahren A2 (unter Verwendung von 1,2 Äquivalenten N-Bromsuccinimid, 8 % Ausbeute) erhalten: NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,73 (s, 3H).

Herstellung 8 (H8): 1,2-Dimethyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester



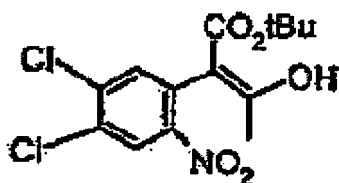
[0087] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 5-Methyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester gemäß Verfahren A4 (gelbes Pulver, 87 % Ausbeute) erhalten: NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,08-8,12 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 4,37 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

Herstellung 9 (H9): 2-Chlormethyl-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester



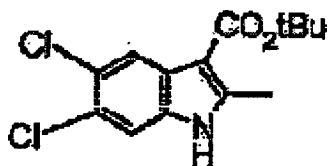
[0088] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 1,2-Dimethyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester (H8, 0,45 g) gemäß Verfahren A5 (gelbes Öl, das sich bei Kühlen verfestigte, 94 % Ausbeute) erhalten: NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

Herstellung 10 (H10): 2-(4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäure-tert-butylester



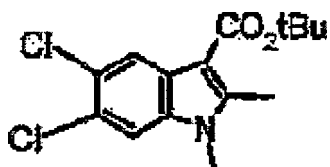
[0089] Zu Acetylacetat-tert-butylester (1,6 ml) in trockenem DMF (10 ml) wurde bei 0 °C portionsweise unter lebhaftem Rühren NaH (60 % in Mineralöl, 0,46 g) zugegeben. Nach 15 min bei 25 °C wurde das Gemisch in einem Eisbad wieder gekühlt, und 1,2-Dichlor-4-fluor-5-nitrobenzol wurde in einer einzigen Portion zugegeben, was zu einer dunkelpurpurroten Lösung führte. Diese ließ man sich in einem auftauenden Eisbad über 2,5 h erwärmen. Wässrige HCl (1 M, 7,5 ml) wurde zugegeben, gefolgt von Wasser und Et_2O . Die Phasen wurden gemischt, die organische Phase gesammelt, gewaschen (Salzlösung), aufkonzentriert und einer Säulenchromatographie unterworfen, um die in der Überschrift genannte Verbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (1,7 g): NMR (^1H , CDCl_3): δ 13,2 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). MS (m/z): 346 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (2 Cl).

Herstellung 11 (H11): 5,6-Dichlor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester



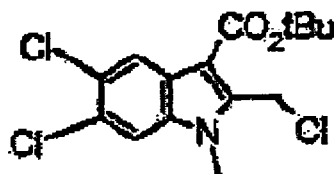
[0090] Zu 2-(4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäure-tert-butylester (H10, 4,8 mmol) in einem Gemisch von MeOH (12 ml), NH₄Cl (1,4 g), Wasser (12 ml) und Ethanol (10 ml) wurde Eisenpulver (0,86 g) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Rückfluss unter lebhaftem Rühren 2,5 h erhitzt und auf ca. das halbe Volumen im Vakuum aufkonzentriert. EtOAc wurde zugegeben, filtriert (Celite), mit Wasser und EtOAc gewaschen. Die organische Phase wurde gesammelt, die flüchtigen Anteile im Vakuum verdampft und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, um, neben dem entsprechenden N-Hydroxyindolderivat (Hauptprodukt, 64 %), die in der Überschrift genannte Verbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben (0,19 g, 13 %). NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,72 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). MS (m/z): 298 [M-H]⁻ (2 Cl).

Herstellung 12 (H12): 5,6-Dichlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester



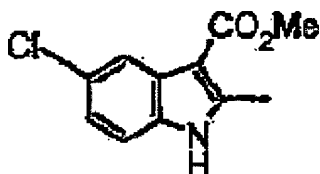
[0091] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 5,6-Dichlor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester (H11, 0,19 g) gemäß Verfahren A4 (farbloser Feststoff, 86 % Ausbeute) erhalten: NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Herstellung 13 (H13): 2-Chlormethyl-5,6-dichlor-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester



[0092] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde aus 5,6-Dichlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester (H12, 0,17 g) gemäß Verfahren A5 (gelber Feststoff, der sich beim Kühlen verfestigte, 96 %) erhalten: NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

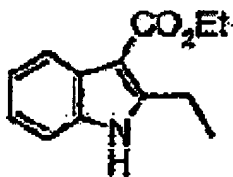
Herstellung 14 (H14): 5-Chlor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester



[0093] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde erhalten durch:

1. Verfahren A6, wobei jedoch 2,4-Dichlornitrobenzol (5 mmol) statt eines substituierten 2-Nitrofluorbenzols verwendet wurde. Die Umsetzung erforderte Erhitzen (2 h bei 60 °C, gefolgt von 5 h bei 85 °C). Das Produkt wurde als ein gelbes Öl erhalten (0,88 g), das Verunreinigungen enthielt, wie durch NMR beurteilt wurde.
2. Behandeln dieses Materials wie in Verfahren A7 beschrieben, um die in der Überschrift genannte Verbindung als einen blassweißen Feststoff zu ergeben (0,31 g): NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,32 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). MS (m/z): 222 [M-H] (1 Cl).

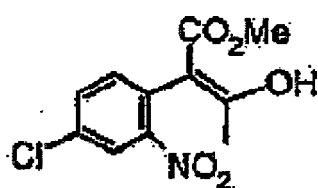
Herstellung 15 (H15): 2-Ethyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester



[0094] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde erhalten durch:

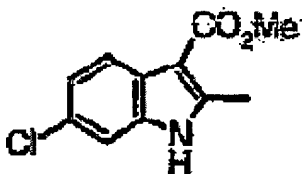
1. Verfahren A6, wobei jedoch 3-Oxovaleriansäureethylester statt Acetylacetatmethylester verwendet wurde, um das Produkt als ein gelbes Öl zu erhalten (0,90 g).
2. Behandeln dieses Materials wie in Verfahren A7 beschrieben, um die in der Überschrift genannte Verbindung als einen blassweißen Feststoff zu ergeben (0,12 g): NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,52 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,15-7,37 (m, 3H), 4,44 (q, 2H), 3,23 (q, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,36 (t, 3H). MS (m/z): 216 $[\text{M-H}]^-$.

Herstellung 16 (H16): 2-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-3-hydroxy-but-2-ensäuremethylester



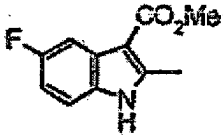
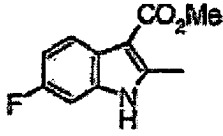
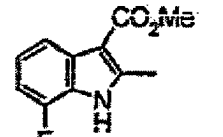
[0095] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde als ein gelbes Öl erhalten (0,13 g), wobei dem Verfahren A6 unter Verwendung von 5-Chlor-2-fluornitrobenzol (5 mmol) gefolgt wurde. NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,82 (s, 3H) (Enol-OH nicht als Signal empfangen). MS (m/z): 270 $[\text{M-H}]^-$ (1 Cl).

Herstellung 17 (H17): 6-Chlor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester

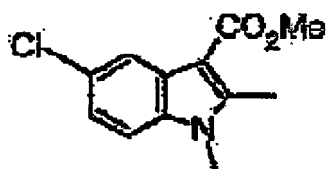


[0096] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde durch Behandeln von 2-(4-Chlor-2-nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-ensäuremethylester (4,7 mmol), wie in Verfahren A7 beschrieben, als ein farbloser Feststoff erhalten (0,60 g). NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,25 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,12-7,27 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). MS (m/z): 222 $[\text{M-H}]^-$ (1 Cl).

[0097] Die nachstehenden substituierten Indole (H18-H20) wurden in Analogie zu Herstellungen 16 und 17 hergestellt, wobei Verfahren A6, gefolgt von A7, verwendet wurde.

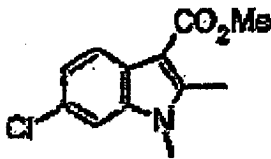
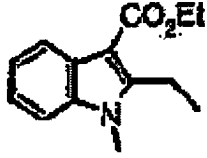
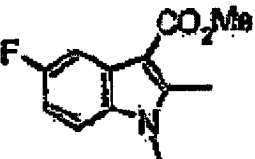
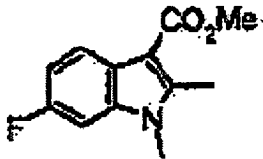
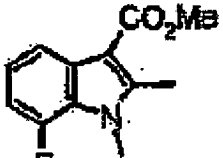
Herstellung 18 (H18): 5-Fluor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,30 (bs, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). MS (m/z): 206 [M-H] ⁻ .
Herstellung 19 (H19): 6-Fluor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,30 (bs, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,90-7,03 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). MS (m/z): 206 [M-H] ⁻ .
Herstellung 20 (H20): 7-Fluor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,46 (bs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,04-7,16 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS (m/z): 206 [M-H] ⁻ .

Herstellung 21 (H21): 5-Chlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester

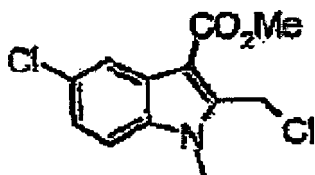


[0098] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde als ein gelbes Pulver erhalten (0,29 g), wobei dem Verfahren A4 unter Verwendung von 5-Chlor-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester (0,28 g) gefolgt wurde. NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). MS (m/z): 238 [M+H]⁺ (1 Cl).

[0099] Die nachstehenden substituierten Indole (H22-H26) wurden in Analogie zu Herstellung 21 hergestellt, wobei Verfahren A4 verwendet wurde.

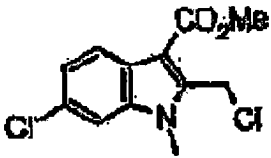
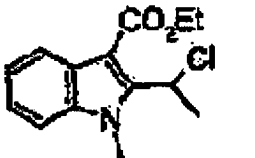
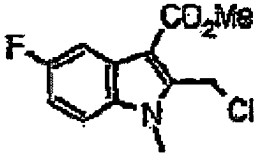
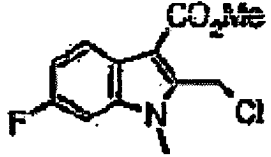
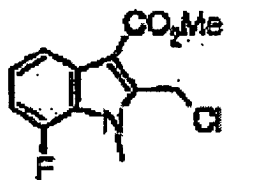
Herstellung 22 (H22): 6-Chlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,98 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). MS (m/z): 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1 Cl).
Herstellung 23 (H23): 2-ethyl-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester		NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,08-8,16 (m, 1H), 7,16-7,32 (m, 3H), 4,37 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,24 (t, 3H). MS (m/z): 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Herstellung 24 (H24): 5-Fluor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,73 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,94 (td, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). MS (m/z): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Herstellung 25 (H25): 6-Fluor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,00 (dd, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). MS (m/z): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Herstellung 26 (H26): 7-Fluor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,90 (s, 6H), 2,73 (s, 3H). MS (m/z): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Herstellung 27 (H27): 5-Chlor-2-chlormethyl-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester

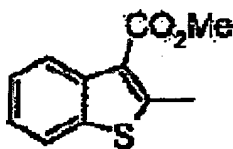


[0100] Die in der Überschrift genannte Verbindung (0,25 g blassweißer Feststoff) wurde aus 5-Chlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester (1,2 mmol) gemäß Verfahren A5 erhalten: NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,11-7,28 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

[0101] Die nachstehenden substituierten Indole (H28-H32) wurden in Analogie zu Herstellung 27 hergestellt, wobei Verfahren A5 verwendet wurde.

Herstellung 28 (H28): 6-Chlor-2-chlormethyl-1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,04 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).
Herstellung 29 (H29): 2-(1-Chlorethyl)-1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-carbonsäureethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H), 7,10-7,28 (m, 3H), 6,80 (q, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,85 (d, 3H), 1,35 (t, 3H).
Herstellung 30 (H30): 2-Chlormethyl-5-fluor-1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,78 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,03 (td, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
Herstellung 31 (H31): 2-Chlormethyl-6-fluor-1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,06 (dd, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).
Herstellung 32 (H32): 2-Chlormethyl-7-fluor-1-methyl-1<i>H</i>-indol-3-carbonsäuremethylester		NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H), 7,10 (td, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Herstellung 33 (H33): 2-Methylbenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester

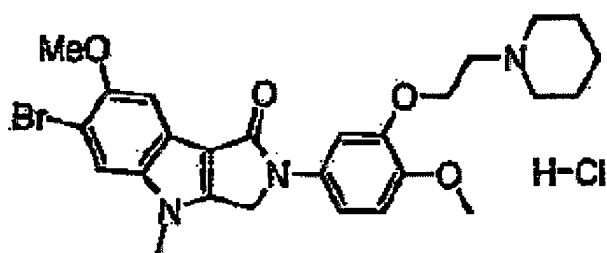


[0102] Zu einer gerührten Suspension von AlCl₃ (0,93 g) in trockenem 1,2-Dichlorethan (2 ml) wurde bei 0 °C Oxalylchlorid (0,61 ml) zugegeben. Nach 20 min wurde 2-Methylbenzo[b]thiophen (0,62 g) in trockenem 1,2-Dichlorethan (1 ml) tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Nach zusätzlichen 15 min wurde das Gemisch auf Eis und konz. wässrige HCl (2 ml) geschüttet. Dies wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Verdampfung der flüchtigen Anteile im Vakuum ergab einen Rückstand, der lebhaft mit NaOH (ca. 1,5 g) in Wasser gerührt wurde, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Diese wurde mit Et₂O gewaschen, unter Verwendung von HCl im Überschuss angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Dieser Extrakt wurde gewaschen (Salzlösung) und aufkonzentriert, um einen cremigen Feststoff zu ergeben (0,6 g). Dieser wurde in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml), welcher katalytisches DMF (2 Tropfen) enthielt, gelöst, und bei 0 °C wurde unter Rühren Oxalylchlorid (0,41 ml) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte (2 h), wurden die flüch-

tigen Anteile im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurde trockenes Methanol (5 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 16 h stehen gelassen. Das Material, das nach Verdampfung der flüchtigen Anteile erhalten wurde, wurde einer Säulenchromatographie unterworfen, um die in der Überschrift genannte Verbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (0,12 g). NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,41 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,85 (s, 3H) [nota bene: In einem Haupt-Nebenprodukt sind diese Protonen nach 2,75 (s, 3H) verschoben].

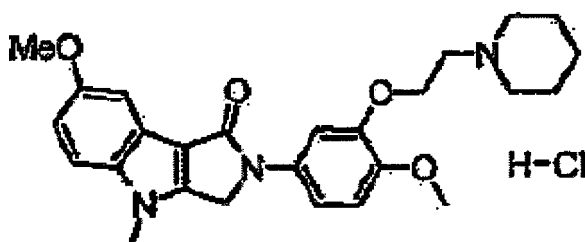
Beispiel 1:

6-Brom-5-methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid



[0103] 6-Brom-2-brommethyl-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester (H6, 29 mg) und 4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenylaminhydrochlorid (H2, 1,1 Äquivalente) wurden in trockenem DMF (0,5 ml) 2 h bei 120 °C erhitzt. NaHCO_3 (ca. 100 mg) wurde zugegeben und das Erhitzen zusätzliche 2 h weiter geführt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen. Aus dieser wurde ein Gemisch von Verbindungen (28 mg) erhalten, das in trockenem CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und mit Me_3Al (2 M in Toluol, 0,08 ml) 6 h reagieren gelassen wurde. Die Lösung wurde zwischen wässriger NaOH (1 M) und CH_2Cl_2 :iPrOH, 3:1, ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde gesammelt, die flüchtigen Anteile verdampft und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, gefolgt von Umwandlung zu dem Hydrochloridsalz (A1). Verreibung mit MeOH (zweimal 1 ml) ergab die in der Überschrift genannte Verbindung als einen blassweißen Feststoff (6 mg): NMR (^1H , d_4 -MeOH): δ 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (dd, 3H), 7,09 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,04 (d, 2H), 1,80-1,93 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 1H). Smp.: 227-229 °C.

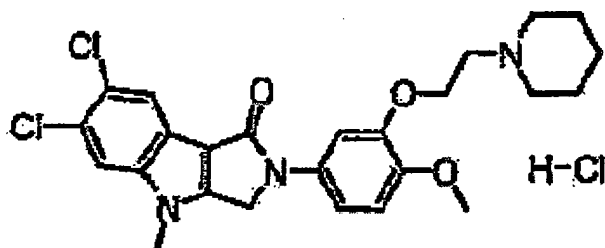
Beispiel 2: 5-Methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid



[0104] 6-Brom-5-methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on (38 mg) in EtOAc (5 ml) und EtOH (ca. 0,2 ml) wurde bei Atmosphärendruck auf Pd/C (10 %, 10 mg) 16 h und auf Pd/C (10 %, 100 mg) 8 h hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, die flüchtigen Anteile verdampft und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, gefolgt von präparativer Umkehrphasen-HPLC, gefolgt von Umwandlung zu dem Hydrochloridsalz (A1), um das Produkt als ein orangenes Gummi zu ergeben (2 mg). NMR (^1H , d_4 -MeOH): δ 7,64 (d, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,93-3,08 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 2H), 1,63-1,84 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 1H). MS (m/z): 450 $[\text{MH}]^+$.

Beispiel 3:

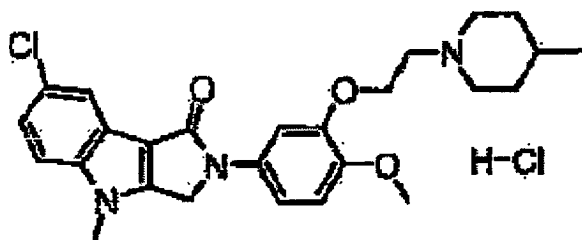
5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid



[0105] 2-Chlormethyl-5,6-dichlor-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäure-tert-butylester (H13, 91 mg) und 4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenylaminhydrochlorid (H2, 75 mg) wurden in trockenem DMF (0,7 ml) und trockenem Dioxan (0,5 ml) 2 h bei 100 °C erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen. Aus dieser wurde ein N-Alkylierungs-Produkt erhalten, auf das Trifluoressigsäure (2 ml) in CH₂Cl₂ (2 ml) 3 h einwirken gelassen wurde. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand in HCl/Dioxan (4 M, ca. 30 min) erhitzt. Wiederum wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum verdampft, und zu dem Rückstand in trockenem CH₂Cl₂ (ca. 1 ml), das katalytisches DMF (ca. 0,1 Äquivalent) enthielt, wurde bei 0 °C unter Rühren Oxalylchlorid (9 µl) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und nach 2 h wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit NEt₃ in Dioxan behandelt und anschließend zwischen wässriger NaOH (ca. 0,5 M) und EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde gesammelt, die flüchtigen Anteile verdampft und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, gefolgt von Umwandlung in das Hydrochloridsalz (A1), um die in der Überschrift genannte Verbindung als einen blassweißen Feststoff zu ergeben (5 mg): NMR (¹H, d₄-MeOH): δ 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,90 (s) und 3,85 (s, 6H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 1,50-1,63 und 1,66-2,05 (m, 5H). MS (m/z): 488 [MH]⁺ (2 Cl).

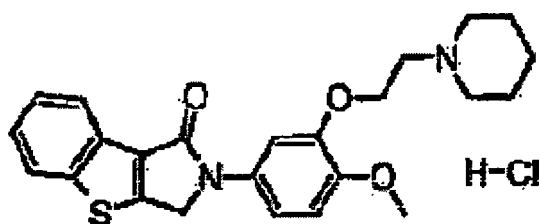
Beispiel 4:

5-Chlor-2-[4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid



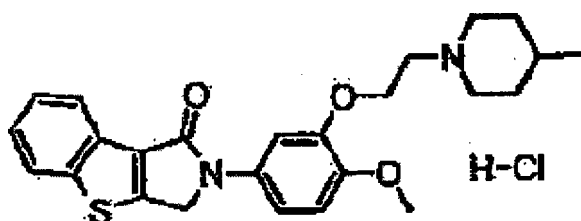
[0106] 5-Chlor-2-chlormethyl-1-methyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester (H27, 0,46 mmol) und 4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylaminhydrochlorid (H5, 1,2 Äquivalente) wurden in trockenem DMF (0,55 ml) 5 h bei 100 °C erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen. Aus dieser wurde ein N-Alkylierungs-Produkt (38 %) erhalten, von welchem eine Lösung in CH₂Cl₂ (0,05 M) mit Me₃Al (2 M in Hexanen, 3 Äquivalente) 5 h reagieren gelassen wurde. Kieselgel, Wasser (ein paar Tropfen), 10 % konz. wässriges NH₃/MeOH:CH₂Cl₂, 1:10, wurden unter lebhaftem Rühren zugegeben, die resultierende zähe Suspension durch Filtration entfernt und gut mit 10 % konz. wässrigem NH₃/MeOH:CH₂Cl₂, 1:10, gewaschen. Die so erhaltene Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, gefolgt von Umwandlung in das Hydrochloridsalz (A1), um die in der Überschrift genannte Verbindung als einen blassweißen Feststoff zu ergeben (55 mg): NMR (¹H, d₄-MeOH): δ 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,08 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.). MS (m/z): 468 [MH]⁺ (1 Cl).

Beispiel 5: 2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-1,2-dihydro-8-thia-2-aza-cyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid



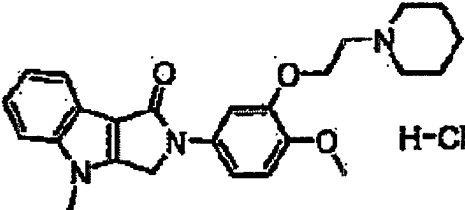
[0107] 2-Methylbenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (H33) wurde behandelt wie in A5 beschrieben, um Material (0,17 g) zu ergeben, das ca. 35 % des Chlormethylderivats enthielt. Die Hälfte dieses Materials und 4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenylaminhydrochlorid (H2, 0,45 mmol) wurden in trockenem DMF (0,5 ml) 5 h bei 100 °C erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen, gefolgt von Umwandlung in das Hydrochloridsalz (A1), um die in der Überschrift genannte Verbindung als einen orangenen Film zu ergeben (31 mg): NMR (¹H, d4-MeOH): δ 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (d, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,80-1,96 (m, 3H), 1,53-1,66 (m, 1H). MS (m/z): 423 [MH]⁺.

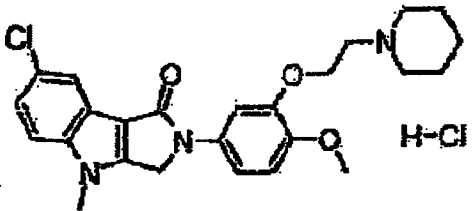
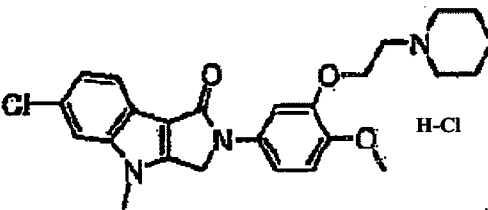
Beispiel 6: 2-[4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-1,2-dihydro-8-thia-2-aza-cyclopenta[a]inden-3-onhydrochlorid

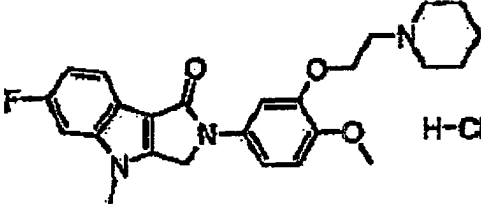


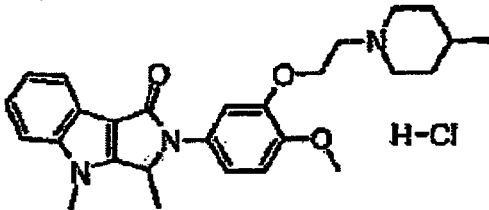
[0108] Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde erhalten wie für Beispiel 5 beschrieben, außer dass 4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylaminhydrochlorid (H5) verwendet wurde, um das Produkt als einen orangenen Film zu ergeben (35 mg). NMR (¹H, d4-MeOH): δ 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (d, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,54 (dq, 2H), 1,08 (d, 3H). MS (m/z): 437 [MH]⁺.

[0109] Die nachstehenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 4 aus den entsprechenden substituierten 2-Chlormethylindolen und den entsprechenden substituierten Phenylaminhydrochloriden (H2 beziehungsweise H5) hergestellt:

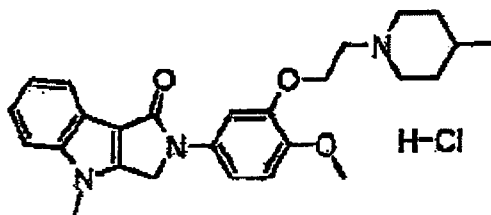
Beispiel 7: 2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,28 (dt, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,08-3,15 (d, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H). MS (m/z): 420 [MH] ⁺ .
---	--	--

Beispiel 8: 5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2<i>H</i>-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,54-1,68 (m, 1H). MS (m/z): 454 [MH]⁺.
Beispiel 9: 6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2<i>H</i>-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,54-1,68 (m, 1H). MS (m/z): 454 [MH]⁺ (1 Cl).

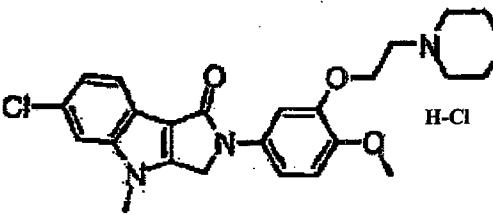
Beispiel 10: 6-Fluor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,95 (d, 2H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,37-1,53 (m, 1H).
--	--	---

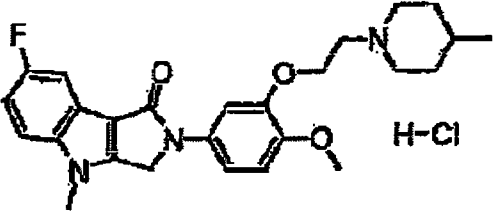
Beispiel 11: 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,8-dimethyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-onhydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,42 (q, 1H), 4,35-4,45 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 1,88-2,03 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 5H), 1,04 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.). MS (m/z): 448 [MH]⁺.
---	--	---

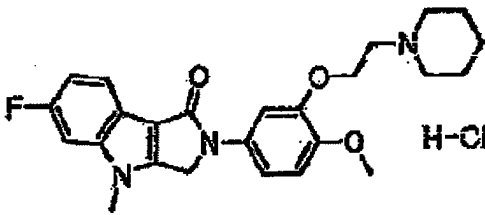
Beispiel 12: 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[*a*]inden-3-on-hydrochlorid

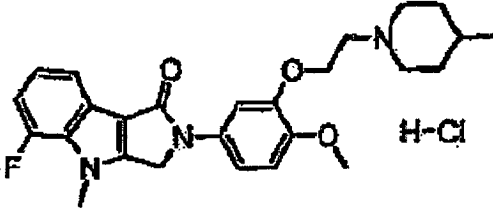


NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,83 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,22 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,08 (dt, 2H), 1,96 (bd, 2H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,48 (dq, 2H), 1,02 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.).
MS (m/z): 434 [MH]⁺.

Beispiel 13: 6-Chlor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,84 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,55 (dq, 2H), 1,04 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.). MS (m/z): 468 [MH]⁺.
--	--	--

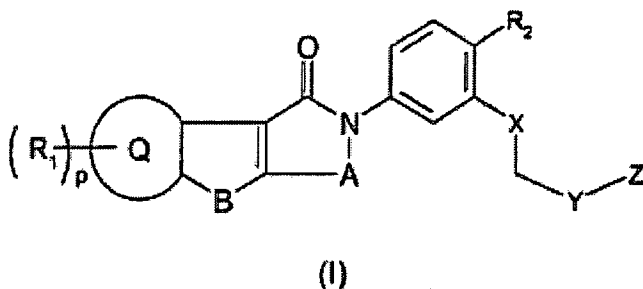
Beispiel 14: 5-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,73 (d, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,66-1,82 (m, 1H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,06 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.).
--	--	--

Beispiel 15: 6-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[<i>a</i>]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,87-6,98 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,53-1,73 (m, 1H), 1,33-1,53 (m, 2H), 1,06 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.).
---	--	---

Beispiel 16: 7-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid		NMR (¹H, d4-MeOH): δ 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,90-7,15 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 1,99 (d, 2H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,06 (d, 3H) (Nur die Daten für das Haupt-Isomer, das aus Protonierung resultiert, werden hier angegeben.).
--	--	--

Patentansprüche

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



wobei:

Q Phenyl oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Rest ist, der mindestens ein Stickstoffatom enthält;
 A gleich $-(CH_2CH_2)-$, $-(CH=CH)-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH=CH-CH_2)-$ oder ein Rest $-(CHR_3)-$ ist, wobei R_3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyloxy, Halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen- C_{1-6} -alkoxy oder C_{1-6} -Alkylthio ist;
 B gleich O, S oder NR_{11} ist, wobei R_{11} Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkanoyl ist, das mit einem oder mehreren C_{1-6} -Alkoxyresten substituiert sein kann;
 R_1 Halogen, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyloxy, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkylamino, ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest, Nitro, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkoxy, Aryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, Aryl- C_{1-6} -alkyloxy, Aryl- C_{1-6} -alkylthio oder $COOR_4$ oder COR_5 , wobei R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind, oder COR_6 ist, wobei R_6 Amino, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkylamino oder ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest ist;
 p 0, 1 oder 2 oder 3 ist;
 R_2 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkanoyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyloxy, Halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, Amino, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkylamino oder ein N-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest ist;

X Sauerstoff, Schwefel, $-\text{CH}_2-$ oder NR_8 ist, wobei R_8 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

Y eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ist; und

Z ein N-gebundener heterocyclischer Rest oder ein C-gebundener 4- bis 7-gliedriger heterocyclischer Rest, der mindestens ein Stickstoffatom enthält, welcher mit einem oder mehreren C_{1-6} -Alkyl-, Amino-, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkylaminoresten substituiert sein kann, ein heteroaromatischer Rest, ein aromatischer oder nicht-aromatischer N-gebundener oder C-gebundener Heterocyclus oder ein aromatisches oder nicht-aromatisches Heterocyclus- C_{1-6} -alkylest, der mit einem oder mehreren C_{1-6} -Alkylresten substituiert sein kann, ist; oder Z gleich NR_9R_{10} ist, wobei R_9 und R_{10} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei A gleich $-\text{CH}_2-$ ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei p 1 oder 2 ist und R_1 Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, ist/sind.

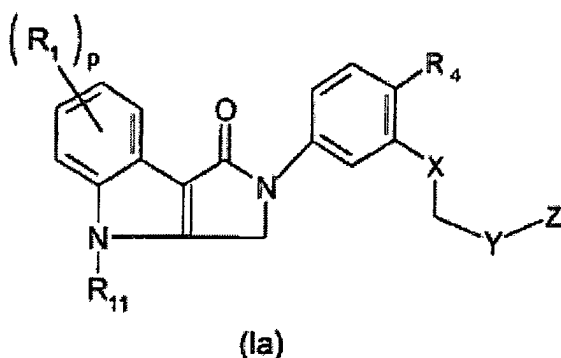
4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R_2 C_{1-6} -Alkoxy (insbesondere Methoxy), Halogen oder Cyano ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei X Sauerstoff ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Y gleich $-\text{CH}_2-$ ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Z ein gegebenenfalls substituierter N-gebundener 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus, insbesondere Piperidyl, ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel (Ia):



wobei R_1 , p, R_{11} , R_4 , X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher es sich um folgende handelt:

6-Brom-5-methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

5-Methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

5-Chlor-2-[4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-1,2-dihydro-8-thia-2-azacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

2-[4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-1,2-dihydro-8-thia-2-azacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

2-[4-Methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

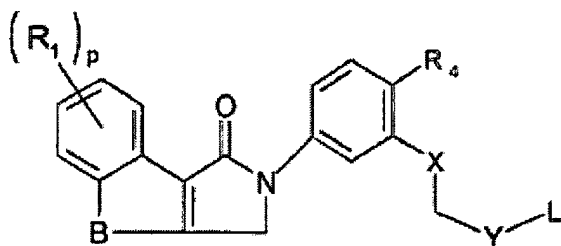
6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

6-Fluor-2-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;

2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,8-dimethyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 6-Chlor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 5-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 6-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 7-Fluor-2-{4-methoxy-3-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-8-methyl-1,8-dihydro-2H-2,8-diazacyclopenta[a]inden-3-on-hydrochlorid;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



(II)

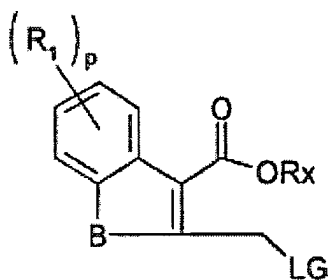
wobei R_1 , R_2 , p , A , X und Y wie für Formel (I) definiert sind und L eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel (III):

Z-H

(III)

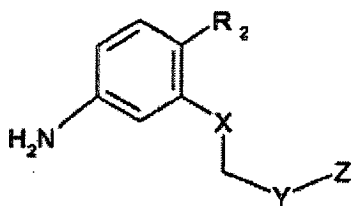
wobei Z wie für Formel (I) definiert ist; oder

(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III):



(III)

mit einer Verbindung der Formel (IV) oder einem Salz davon:



(IV)

gefolgt von, falls angemessen, einer Behandlung des erhaltenen Zwischenprodukts mit $AlMe_3$ oder einem ähnlichen oxophilen Reagens;

und für entweder Verfahren (a) oder Verfahren (b) gegebenenfalls gefolgt von: Entfernen etwaiger Schutzgruppen; und/oder
Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); und/oder
Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

11. Arzneimittel umfassend eine wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definierte Verbindung und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei das Verfahren das Mischen einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beanspruchten Verbindung und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers oder Exzipienten umfasst.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als therapeutische Substanz.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung bei der Behandlung einer ZNS-Störung.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei die Störung Depression oder Angst ist.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung einer ZNS-Störung.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die Störung Depression oder Angst ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen