

PSZICHIÁTRIAI ÉS NEUROLÓGIAI RENDELLENESÉGEK KEZELÉSÉRE AL-
KALMAS 3-INDOL-SZÁRMAZÉKOK

K i v o n a t

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

5

A találmány új, a dopamin D₄ receptorok vonatkozásában affinitást mutató 3-indolin-
-származékokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók bizonyos pszi-
chiátriai és neurológiai rendellenességek, különösen különböző pszichózisok kezelésére. A
találmány szerinti vegyületek továbbá affinitást mutatnak az 5-HT_{2A} receptorok vonatkozá-
sában is. A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

10

R¹ jelentése acil-, tioacil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport vagy R¹²SO₂-, R¹²OCO-
vagy R¹²SCO- általános képletű csoport - ezekben a képletekben R¹² jelentése alkil-,
alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil- vagy arilcsoport - vagy R¹³R¹⁴NCO-
vagy R¹³R¹⁴NCS- általános képletű csoport, és az utóbbi két képletben R¹³ és R¹⁴
15 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-,
cikloalkilalkil- vagy arilcsoportot jelent vagy R¹³ és R¹⁴ együtt pirrolidinil-,
piperidinil- vagy perhidroazepinilcsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amely-
hez kapcsolódnak;

n értéke 1 és 6 közötti egész szám;

20

X jelentése szén- vagy nitrogénatom vagy metincsoport, és az X helyettesítőből kiinduló
szaggatott vonal kémiai kötést jelent, ha X jelentése szénatom, illetve nem jelent kö-
tést, ha X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

R', R'' és R² egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy halogénatommal adott esetben
szubsztituált alkilcsoportot jelent; és

25

R³-R¹¹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, alkil-,
alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, alkil-
karbonil-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, alkoxi-,
alkiltio-, alkilszulfonil-, hidroxi-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoportot je-
lent.

30

~~A találmány szerinti vegyületek~~

felhívás képlet: (I)

61.

A2

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

ÖSSZETÉTELI PÉLDÁNY

5

PSZICHIÁTRIAI ÉS NEUROLÓGIAI RENDELLENESSEGEK KEZELÉSÉRE ALKALMAS 3-INDOL-SZÁRMAZÉKOK

10

A találmány új, a dopamin D₄ receptorok vonatkozásában affinitást mutató 3-indolin-származékokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók bizonyos pszichiátriai és neurológiai rendellenességek, különösen különböző pszichózisok kezelésére. A találmány szerinti vegyületek továbbá affinitást mutatnak az 5-HT_{2A} receptorok vonatkozásában is.

15

A 3 751 417 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az (A) általános képletű 1-acil-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolin-származékokat - az (A) általános képletben

20

R₁ jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom vagy rövid szénláncú alkoxi-, nitro-, amino-, acetamido- vagy dimetilaminocsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkoxi- vagy nitrocsoport; vagy

R₁ és R₂ együtt metiléndioxicsoportot alkot;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

25

R₅ jelentése a fenilgyűrűt egyszerűen szubsztituáló hidrogén- vagy klóratom vagy metoxi-, metil- vagy trifluormetilcsoport; és

Y jelentése benzoil-, 4-klórbenzoil-, 4-nitrobenzoil- vagy rövid szénláncú alkanoil-csoport -

ismertetik.

30

Ezek a vegyületek a leírás szerint nyugtató és fájdalomcsillapító hatásúak. A klinikai gyakorlatból ismeretes, hogy a nyugtatók és fájdalomcsillapítók általában nem alkalmasak pszichózisok vagy szorongásos rendellenességek kezelésére.

A 3 751 416 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból hasonló, az indolingyűrű 1-helyzetében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek ismeretesek. Ezek a ve-

gyületek is a leírás szerinti nyugtató, azaz trankvilláns hatásúak. Az 5 002 948 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (B) általános képletű vegyületeket - ebben a képletben

5 R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy trifluormetilcsoport;

X jelentése metincsoport, metilénecsoprt, iminocsoport vagy karbonilcsoport;
a szaggatott vonal egy adott esetben jelenlévő további kötésre utal;

R_2 jelentése például hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil- vagy acilcsoport;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom;

10 Y' jelentése hidrogén-, oxigén- vagy kénatom vagy metilénecsoprt; és

R_5 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkenil-csoport -

ismertetik. Ezek a vegyületek a leírás szerint olyan 5-HT_{1A} ligandumok, amelyek felhasználhatók szorongás, depresszió, agresszió, alkohollal való visszaélés, valamint a kardiovaszkuláris, gasztrointesztinális és renális rendszer megbetegedései kezelésére.

15 A 3 900 563 számú amerikai egyesült államokbeli leírásban a (C) általános képletű vegyületeket - a képletben

X_1 jelentése 5,6-dimetoxi- vagy 5,6-metiléndioxicsoprt;

Y_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

20 Z_1 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoprt -

ismertetik. Ezek a vegyületek a leírás szerint felhasználhatók pszichotikus rendellenességek kezelésére. A vegyületek állatkísérletekben 10 mg/testtömegkg dózisban katalepsziaára utaló extrapiramidális mellékhatásokat mutatnak. A következőkben ismertetésre kerülő találmány szerinti vegyületek nem váltanak ki katalepsziaát 20 mg/testtömegkg dózisban.

25 A 4 302 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (D) általános képletű szubsztituált cisz-2-metil-3-[(piperazinil)- és (piperidino)etil]indolin-származékokat - a képletben

R_1 jelentése fluor- vagy klóratom vagy trifluormetil- vagy metoxicsoprt;

R_2 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metoxicsoprt; és

30 M és A szén- vagy nitrogénatomot jelentenek -

ismertetik. Ezek a vegyületek a leírás szerint antipszichotikumok.

A WO 92/22554 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan 4-(fenilalkil)-piperidin-származékokat ismertetnek, amelyek affinitást mutatnak a szigma-receptorok vo-

natkozásában. A leírásban azonban nem tesznek említést a dopamin D₄ receptorokra kifejtett hatásról.

A dopamin D₄ receptorok a receptorok dopamin D₂ alcsaládjához tartoznak, mely utóbbiakat a neuroleptikumok antipszichotikus hatásáért felelősnek tekintik. A hatásukat első-
5 sorban a D₂ receptorok antagonizálásán át kifejtő neuroleptikus hatóanyagok mellékhatásait ismert módon az agy striatális régióiban a D₂ receptor antagonizmus okozza. A dopamin D₄ receptorok azonban elsődlegesen az agynak a striatumtól eltérő területein helyezkednek el, ami arra enged következtetni, hogy a dopamin D₄ receptorok antagonistái mentesek lehetnek extrapiramidális mellékhatásoktól. Ezt bizonyítja a clozapine nevű antipszichotikum, amely
10 nagyobb affinitást mutat a D₄ receptorok, mint a D₂ receptorok vonatkozásában, továbbá mentes extrapiramidális mellékhatásoktól [Van Tol és munkatársai: Nature, 350, 610 (1991); Hadley: Medicinal Research Reviews, 16, 507-526 (1996); és Sanner: Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 383-393 (1998)].

Antipszichotikus potenciált mutat [Mansbach és munkatársai: Psychopharmacology
15 135, 194-200 (1998)] számos olyan D₄ ligandum, amelyről feltételezhető volt, hogy szelektív D₄ receptor antagonistaként viselkedik (ilyenek például az L-745 879 és U-101 958 jelölésű vegyületek). A legutóbbi időkben azonban arról számoltak be, hogy ezek a vegyületek részleges D₄ receptor antagonisták különböző *in vitro* hatékonysági vizsgálatokban [Gazi és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 124, 889-896 (1998); és *ibid*, 128, 613-620 (1999)]. Ismertetésre
20 került továbbá, hogy a clozapine - amely egy hatékony antipszichotikum - úgynevezett csendes antagonistá [Gazi és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 128, 613-620 (1999)].

Következésképpen azok a D₄ ligandumok, amelyek részleges D₄ receptor agonisták vagy antagonisták, jótékony hatásúak lehetnek pszichózisokkal szemben.

A dopamin D₄ antagonisták hasznosíthatók lehetnek kognitív hiánybetegségek kezelésére [Jentsch és munkatársai: Psychopharmacology, 142, 78-84 (1999)].
25

Azt is javasolták, hogy a dopamin D₄ antagonisták diszkinézia kezelésére kerüljenek hasznosításra, amely betegség a Parkinson-kór L-dopa alkalmazásával végzett kezelésekor lép fel [Tahar és munkatársai: Eur. J. Pharmacol., 399, 183-186 (2000)].

Bizonyítékok kerültek továbbá ismertetésre az úgynevezett figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség "elsődlegesen figyelmetlen" szubtipusa és a dopamin D₄ receptor gén-
30 kódolásában jelentkező tandemduplikációs polimorfizmus közötti genetikai összefüggésre [McCracken és munkatársai: Mol. Psychiat., 5, 531-536 (2000)]. Ez egyértelműen jelzi a kapcsolatot a dopamin D₄ receptor és a figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség között,

így tehát az ilyen receptorra ható ligandumok hasznosak lehetnek e konkrét megbetegedés kezelésére.

A legkülönbözőbb hatások ismereteseek olyan vegyületek vonatkozásában, amelyek ligandumként viselkednek különböző szerotonin receptor szubtipusokon. Ami az 5-HT_{2A} receptort illeti - amelyet a korábbiakban mint 5-HT₂ receptort említettek -, a következő hatások kerültek eddig például a szakirodalomban ismertetésre: antidepresszív hatás és az alvásminőség javulása [Meert és munkatársai: Drug. Dev. Res., 18, 119 (1989)]; skizofrénia, valamint skizofrén betegek klasszikus neuroleptikumokkal végzett kezelése során fellépő extrapiramidális mellékhatások negatív szimptomáinak csökkentése [Gelders: British J. Psychiatry, 155 (5. kiegészítés), 33 (1989)]. Ismeretes továbbá, hogy a szelektív 5-HT_{2A} antagonisták hatékonyak lehetnek migrén megelőzésében és kezelésében (Scrip Report "Migrain – Current trends in research és treatment", megjelent 1991 májusában a PJB Publications Ltd. cég kiadásában) és szorongás kezelésében [Colpart és munkatársai: Psychopharmacology, 86, 303-305 (1985); valamint Perregaard és munkatársai: Current Opinion in Therapeutic Patents, 1, 101-128 (1993)].

Bizonyos klinikai tanulmányok azt mutatják, hogy az 5-HT₂ receptor szubtipus szerepet játszik agresszív viselkedésben. Továbbá atipusos szerotonin-dopamin antagonista neuroleptikumok 5-HT₂ receptor antagonista hatást mutatnak dopamin blokkoló hatásukon túlmenően, a szakirodalomban mint agresszív viselkedés elleni hatóanyagként kerültek ismertetésre [Conner és munkatársai: Exp. Opin. Ther. Patents, 8(4), 350-351 (1998)].

A legutóbbi időkben bizonyítékok gyűltek össze, amelyek alátámasztják azt a tényt, hogy a szelektív 5-HT_{2A} antagonisták pszichózisok különböző pozitív szimptomáinak kezelésére alkalmas hatóanyagok [Leysen és munkatársai: Current Pharmaceutical Design, 3, 367-390 (1997); Carlsson: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, 2(1), 22-24 (2000)].

Így tehát a dopamin D₄ és az 5-HT_{2A} receptoroknál kombinált hatást kifejtő vegyületek további előnyökkel, illetve megnövelt hatékonysággal rendelkezhetnek skizofrén betegek-nél pszichiátriai szimptomák kezelésére.

A találmány kidolgozásakor célul tűztük ki olyan vegyületek megtalálását, amelyek részleges agonisták vagy antagonisták a dopamin D₄ receptoroknál, illetve olyan vegyületek kidolgozását, amelyek a dopamin D₄ receptoroknál és az 5-HT_{2A} receptoroknál kombinált hatásúak.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - az (I) általános képletben

- R^1 jelentése acil-, tioacil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport vagy $R^{12}SO_2$ -, $R^{12}OCO$ - vagy $R^{12}SCO$ - általános képletű csoport - ezekben a képletekben R^{12} jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)-cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy arilcsoport - vagy $R^{13}R^{14}NCO$ - vagy $R^{13}R^{14}NCS$ - általános képletű csoport, és az utóbbi két képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)-alkil- vagy arilcsoportot jelent vagy R^{13} és R^{14} együtt pirrolidinil-, piperidinil- vagy perhidroazepinilcsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;
- n értéke 1 és 6 közötti egész szám;
- X jelentése szén- vagy nitrogénatom vagy metincsoport, és az X helyettesítőből kiinduló szaggatott vonal kémiai kötést jelent, ha X jelentése szénatom, illetve nem jelent kötést, ha X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;
- R' , R'' és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent; és
- R^3 - R^{11} egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-karbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoportot jelent -

felhasználhatók olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hasznosíthatók skizofrénia, más pszichózisok, szorongásos rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenesség, pánikroham és obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, migrén, kognitív rendellenességek, L-dopa kezelése által kiváltott diszkinézia és figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség pozitív és negatív szimptomáinak kezelésére, illetve alvásminőség javítására.

A találmány továbbá a fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületekre önmagukban is vonatkozik, azzal a megkötéssel, hogy

i) R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha R' , R'' , R^2 - R^8 és R^{10} - R^{11} jelentése hidrogénatom, n értéke 2 és R^1 jelentése acetylcsoporthoz;

ii) R^9 jelentése klóratomtól vagy trifluorometilcsoporthoz eltérő, ha R' , R'' , R^2 - R^8 és R^{10} - R^{11} jelentése hidrogénatom, X jelentése szénatom vagy metilcsoporthoz, n értéke 2 és R^1 jelentése acetylcsoporthoz;

iii) R^7 vagy R^{11} jelentése metoxycsoporttól eltérő, ha X jelentése nitrogénatom, n értéke 2 vagy 4 és R^1 jelentése acetylcsoporthoz; és

iv) R^4 jelentése metoxycsoporttól eltérő.

A találmány egy előnyös kiviteli alakja értelmében S -enantiomerek az (I) általános képletű vegyületek S -enantiomerjeire, valamint ezek alkalmazására vonatkozik.

A találmány egy másik előnyös kiviteli alakja értelmében olyan (I) általános képletű vegyületekre, illetve ezek alkalmazására vonatkozik, amelyeknél R^7 és R^{11} hidrogénatomot jelent. A találmány egy további előnyös kiviteli alakja értelmében olyan (I) általános képletű vegyületekre, illetve ezek alkalmazására vonatkozik, amelyeknél R^{10} is hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját alkotják azok, amelyeknél X jelentése metilcsoporthoz és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent.

Egy különösen előnyös kiviteli alak értelmében a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyeknél R^8 és R^9 közül legalább az egyik jelentése halogénatom vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, trifluorometil- vagy trifluorometil-szulfonilcsoporthoz.

Közelebbről előnyös, ha R^8 és R^9 azonos jelentésű vagy R^8 hidrogénatomot jelent és R^9 jelentése az előző bekezdésben megadott. Még előnyösebb, ha R^8 és R^9 azonos jelentésű, illetve halogénatomok vagy alkilcsoporthoz közül vannak megválasztva, különösen metilcsoporthoz jelentenek.

Egy még specifikusabb kiviteli alak értelmében a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre, illetve ezek alkalmazására vonatkozik, amelyeknél n értéke 2 vagy 3, előnyösen 2, továbbá amelyeknél R^1 jelentése acetylcsoporthoz, különösen acetylcsoporthoz.

Ha R' , R'' és R^2 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, akkor előnyösen metilcsoportot jelentenek.

R^4 előnyösen hidrogén- vagy halogénatomot, különösen fluoratomot jelent.

Egy további kiviteli alak értelmében a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyeknél R' , R'' , R^2 , R^3 , R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek a dopamin D_4 receptoroknál részleges agonisták vagy antagonisták. A találmány szerinti vegyületek az $5-HT_{2A}$ receptorok vonatkozásában is affinitást mutatnak.

Így tehát a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók skizofrénia, más pszichózisok, szorongásos rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenesség, pánik-roham és obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, migrén, kognitív rendellenességek, L-dopa kezelése által kiváltott diszkinézia, figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére, illetve alvásminőség javítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók skizofrénia pozitív és negatív szimptomái kezelésére anélkül, hogy extrapiramidális mellékhatásokat váltanának ki.

A találmány tehát egyik aspektusában olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként hatásos mennyiségben legalább egy, az előzőekben definiált (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazák egy vagy több, a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal kombinációban.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek lehetnek optikai izomerek formájában. Szakember számára érthető, hogy ezeket az optikai izomereket, illetve ezek elegyeit a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Az "1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil- és a 2-metil-1-propilcsoportot értjük.

Hasonló módon a 2-6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok és a 2-6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoportok 2-6 szénatomot tartalmazó, illetve egy kettőskötést vagy egy hármaskötést tartalmazó csoportok lehetnek, példaképpen megemlíthetjük az etenil-, propenil-, butenil-, etinil-, propinil- és butinilcsoportot.

Az "1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport", "1-6 szénatomot tartalmazó alkiltiocsoport", "1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonilcsoport", "1-6 szénatomot tartalmazó alkilaminocsoport" és "az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilkarbonilcsoport" kifejezé-

sek alatt értelemszerűen olyan csoportokat értünk, amelyeknél az alkilcsoport jelentése a korábban megadott.

A "3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport" kifejezés alatt monociklusos vagy biciklusos, 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos csoportokat, így például a ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot értjük.

A "halogénatom" kifejezés alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Az "acilcsoport" kifejezés alatt például a formil-, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilkarbonil-, arilkarbonil-, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó arilalkilkarbonil-, a cikloalkilrészben 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilkarbonil- vagy a cikloalkilrészben 3-8 szénatomot és az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilkarbonilcsoportot értjük. A "tioacilcsoport" kifejezés alatt olyan megfelelő acilcsoportokat értünk, amelyeknél a karbonilcsoportot tiokarbonilcsoport helyettesíti. A fenti kifejezéseknél a cikloalkilrészben 3-8 szénatomot és az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoport, a 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport és az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport definíciója a korábban megadott.

Az "arilcsoport" kifejezés alatt karbociklusos aromás csoportokat, például a fenil- vagy a naftilcsoportot, különösen a fenilcsoportot értjük, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal.

A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sói gyógyászatilag elfogadható sók, amelyeket nem mérgező savakkal végzett kezelés útján állítunk elő. Az e célra alkalmazható szerves savakra példaképpen megemlíthetjük a maleinsavat, fumársavat, benzoetsavat, aszkorbinsavat, borostyánkőssavat, oxálsavat, bisz-metilénszalicilsavat, metánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, ecetsavat, propionsavat, borkőssavat, szalicilsavat, citromsavat, glükonsavat, tejsavat, almasavat, mandulasavat, cinnaminsavat, citrakonsavat, aszparáginsavat, sztearinsavat, palmitinsavat, itakonsavat, glikolsavat, p-aminobenzoetsavat, glutaminsavat, benzolszulfonsavat és teofillinecetsavakat, valamint a 8-halogénteofillineket, például a 8-brómteofillint. Az ilyen szerves savakra példaképpen megemlíthetjük a sósavat, hidrogénbromidot, kénsavat, szulfaminsavat, foszforsavat és salétromsavat.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények beadhatók bármely alkalmas módon, így például orálisan tabletták, kapszulák, porok vagy szirupok formájában, vagy pedig parenterálisan, injektálásra alkalmas oldatok formájában. Az ilyen gyógyászati készítmények előállításánál a gyógyszergyártásból jól ismert módszereket hasznosíthatjuk, illetve felhasználhatunk e célra bármely szokásosan alkalmazott hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy egyéb segédanyagot.

Célszerűen a találmány szerinti vegyületeket olyan dózisegységek formájában hasznosítjuk, amelyek valamelyik találmány szerinti vegyületből 0,01 - 100 mg-ot tartalmaznak.

A teljes napi dózis rendszerint 0,05 mg és 500 mg, a leginkább előnyösen 0,1 mg és 50 mg közötti a találmány szerinti hatóanyagból.

5 A találmány szerinti vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

a) valamely (III) általános képletű piperazin-, piperidin- vagy tetrahidropiridin-származékot valamely (II) általános képletű alkilezőszerrel - ezekben a képletekben R' , R'' , R^1 - R^{11} , X , n és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott, míg L kilépő csoportot, így például halogénatomot vagy mezilát- vagy tozilátcsoporthat jelent - alkilezünk; vagy

10 b) valamely (III) általános képletű aminvegyületet valamely (IV) általános képletű reagenssel - ezekben a képletekben R' , R'' , R^1 - R^{11} , X , n és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott, míg E jelentése aldehid- vagy reakcióképes karbonsav-csoport - redukativ alkilezésnek vetünk alá; vagy

c) valamely (V) általános képletű vegyület - a képletben R' , R'' , R^1 - R^{11} és n jelentése 15 a korábban megadott - tetrahidropiridinilgyűrűjének kettőskötését redukáljuk; vagy

d) valamely (VI) általános képletű aminvegyületet - a képletben R' , R'' , R^2 - R^{11} , X , n és a szaggatott vonal jelentése a korábban megadott - acilezünk egy karbonsavval és egy kondenzálószerrel, egy reakcióképes észterrel, egy savkloriddal, egy izocianáttal vagy olyan kétlépéses módszer szerint, amikor foszgénnel végzett kezelést követően egy amint adagolunk; és 20

egy így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázisként elkülönítünk vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

Az a) eljárás szerinti alkilezést célszerűen végrehajthatjuk egy közömbös szerves oldószerben, így például egy alkalmas, forrásban tartott alkoholban vagy ketonban, előnyösen egy szerves vagy szervesetlen bázis (így például káliumkarbonát, diizopropiletilamin vagy trietilamin) jelenlétében visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben. Alternatív módon az alkilezést végrehajthatjuk a reakcióelegy forráspontjától eltérő hőmérsékleten a korábbiakban említett oldószerek valamelyikében vagy dimetilformamidban (DMF), dimetilszulfoxidban (DMSO) vagy N-metilpirrolidin-2-onban (NMP), előnyösen egy bázis jelenlétében. A (II) általános képletű vegyületek például a WO 98/28293 számú nemzetközi közrebo- 30 csátási iratból ismertek, míg a (III) általános képletű aminvegyületek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy a szakirodalomban ismertetésre kerültek.

A b) eljárás szerinti redukativ alkilezést a szakirodalomból e célra jól ismert módon hajthatjuk végre. A reagáltatást végrehajthatjuk két lépésben, azaz először valamely (III) álta-

lános képletű aminvegyületet valamely (IV) általános képletű reagenssel kondenzálunk szokásos módon, így például egy megfelelő karbonsavkloridon vagy reakcióképes észteren át, vagy pedig karbonsavakat egy kondenzálószerrel, így például diciklohexilkarbodiimiddel kombinálva hasznosítva, ezt követően pedig a kapott amidot redukálásnak vetjük alá lítium-
5 alumíniumhidriddel vagy alánnal. A (IV) általános képletű karbonsavak előállíthatók indol-
karbonsav-származékok redukálása útján a szakirodalomból jól ismert módon, így például a
WO 98/28293 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

A c) eljárás értelmében a kettőskötés redukálását általában katalitikus hidrogénezéssel
10 alacsony nyomáson, azaz 3 atmoszféránál kisebb nyomáson Parr-féle hidrogénezőberende-
zésben hajtjuk végre, vagy pedig redukálószerként például diboránt vagy *in situ* nátriumbór-
hidridből trifluorecetsavban egy közömbös oldószer, így például tetrahidrofuran (THF), dio-
xán vagy dietiléter jelenlétében képzett hidrobórsav-származékokat használva.

A d) lépés szerinti acilezést célszerűen szokásos módon hajthatjuk végre egy
15 karbonsavkloridon vagy egy reakcióképes észteren át, vagy pedig karbonsavakat egy konden-
zálószerrel, így például diciklohexilkarbodiimiddel kombinációban hasznosítva. Ha az
acilezőszer egy karbamoilklorid vagy izocianát, az acilezés eredménye egy karbamid-szár-
mazék. A karbamid-származék is előállítható kétlépéses módszerrel, amelynek során először
foszgénnel végzünk kezelést, majd egy amint adagolunk. A kiindulási anyagként használt
(VI) általános képletű vegyületek előállíthatók az a) és b) eljárások szerint.

20 A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

Az olvadáspontokat Büchi SMP-20 típusú berendezéssel határoztuk meg, a megadott
értékek nem korrigált értékek. Az analitikai LC-MS értékeket PE Sciex API 150EX típusú,
IonSpray forrással és Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC rendszerrel felszerelt berendezésen vet-
tük fel. A folyadékkromatográfiás (LC) vizsgálatok során 30 · 4,6 mm méretű, 3,5 µm szem-
25 cseméretű töltettel töltött C-18 oszlopot hasznosítottunk, lineáris gradiens-elválást végeztünk
víz, acetonitril és trifluorecetsav 90:10:0,05 és 10:90:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel 4
percen át 2 ml/per átfolyási sebességgel. A tisztaságot az ibolyántúli nyom (254 nm) integrá-
lása útján határoztuk meg. Az R_t retenciós időket percekben adjuk meg.

A tömegspektrumokat alternáló pásztázó módszerrel mértük molekulatömeggel kap-
30 csolatos információkat kapva. A molekulaiont (MH⁺) kis nyílásfeszültségnél (5-20 V) és a
fragmentációt nagy nyílásfeszültségnél (100-20 V) határoztuk meg.

A preparatív LC-MS szeparálást ugyanezen a berendezésen végeztük. A folyadékkro-
matográfiás (LC) vizsgálatokhoz tehát 50 · 20 mm méretű, 5 µm szemcseméretű töltettel ellá-
tott C-18 oszlopot használtunk és lineáris gradiens-elválást végeztünk víz, acetonitril és

trifluorecetsav 80:20:0,05 és 5:95:0,03 közötti térfogatarányú elegyeivel 7 percen át 22,7 ml/perc átfolyási sebességgel. A frakciókat úgynevezett "split-flow" MS-detektálás alapján választottuk szét.

Az ^1H -NMR-spektrumokat 250,13 MHz értéknél Bruker AC 250 típusú berendezéssel
5 vagy 500,13 MHz értéknél Bruker DRX 500 típusú berendezéssel vettük fel. Oldószerként deuterált kloroformot (99,8 % D) vagy dimetilszulfoxidot (99,9 % D) használtunk. Belső referenciaként tetrametilszilánt hasznosítottunk. A kémiai eltolódásokat p.p.m. értékekben adjuk meg. Az NMR-jelek multiplicitásának jelölésére a következő rövidítéseket használjuk: s=szingulett, d=doblett, t=triplett, q=kvartett, qv=kvintett, h=heptett, dd=kettős dublett,
10 dt=kettős triplet, dq=kettős kvartett, tt=triplettek triplettje, m=multipllett. A savas protonoknak megfelelő NMR-jeleket általában elhagyjuk. A kristályos vegyületekben a víztartalmat Karl-Fischer titrálással határoztuk meg. Az oszlopkromatografáláshoz 230-400 mesh (ASTM) méretű, Kieselgel 60 típusú szilikagélt hasznosítottunk. Ioncserés kromatografáláshoz a következő anyagokat használtuk: Varian Mega Bond Elut márkanevű 1 g-os SCX-oszlopok, a
15 Chrompack cég 220776 katalógusszám alatt szállítja. Felhasználás előtt az SCX-oszlopokat előkondicionáltuk 3 ml, 10 % ecetsavat tartalmazó metanollal.

Köztitermékek előállítása

A. Aminok

4-(3,4-Diklórfenil)-3,6-dihidro-2H-piridin

20 45 ml, hexánnal készült 1,6 M butillítium-oldat és 40 ml tetrahidrofurán keverékét -65 °C és -75 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, majd hozzáadjuk 15 g 4-bróm-1,2-diklórbenzol 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd 11,5 g 4-oxo-piperidin-1-karbonsav-etilésztert adunk hozzá. Az ekkor kapott reakcióelegyet ugyancsak ezen a hőmérsékleten egy órán át,
25 majd szobahőmérsékleten további három órán át keverjük. Ezt követően a reakciót leállítjuk telített vizes ammóniumklorid-oldat adagolása útján, majd a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 12,6 g mennyiségben 4-(3,4-diklórfenil)-4-hidroxipiperidin-1-karbonsav-etilésztert kapunk. Ezt azután feloldjuk 100 ml trifluorecetsavban, majd a kapott oldatot 16
30 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot feloldjuk 4 M vizes nátriumhidroxid-oldat és etanol elegyében. Az így kapott oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként

etilacetát és 4 M metanolos ammóniumhidroxid-oldat 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,7 g mennyiségben a kívánt célvegyületet kapjuk.

4-(3,4-Diklórfenil)piperidin

6,0 g 4-(3,4-diklórfenil)-4-hidroxipiperidin-1-karbonsav-etilészter, 50 ml trifluoecet-
 5 sav és 10 ml trietilszilán keverékét szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd vizet és
 etilacetátot adagolunk, ezt követően pedig a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist etilacetát-
 tal kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat magnéziumsulfát fölött szá-
 rítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az ekkor 5,8 g mennyiségben kapott maradékot
 feloldjuk 4 M vizes nátriumhidroxid-oldat és etanol elegyében, majd a kapott oldatot vissza-
 10 folyatós hűtő alkalmazásával 24 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet etilacetáttal
 extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük
 és vákuumban bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilika-
 gélen, eluálószerként 4 M etilacetátos ammóniumhidroxid-oldat és metanol 1:1 térfogatarányú
 elegyét használva. Így 1,8 g mennyiségben a kívánt célvegyületet kapjuk.

15 *A találmány szerinti vegyületek előállítása*

1. példa

*1a. (+)-1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-
 -hidroklorid.*

1,15 g 1-(3,4-dimetilfenil)piperazin, 1,3 g, a WO 98/28293 számú nemzetközi közre-
 20 bocsátási iratban ismertetett módon előállított (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-
 etil]bromid és 0,7 g káliumkarbonát 20 ml acetonitrillel készült keverékét 85 °C hőmérsékle-
 ten 6 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 7 g szilikagélt adunk hozzá. A
 reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, majd a kapott fehér színű port flash-kromato-
 gráfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként etilacetát és trietilamin 99:1 térfo-
 25 gatarányú elegyét használva. A terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd vákuumban
 bepároljuk. A terméket ezután tetrahidrofuránban feloldjuk, majd dietiléterres sósavoldat ada-
 golása útján hidrokloridsóvá alakítjuk. Így 1,4 g mennyiségben 238-240 °C olvadáspontú
 terméket kapunk.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,00-2,08 (m, 1H); 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,30 (m, 1H),
 30 3,10-3,30 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (m, 1H),
 6,75 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 404 (MH⁺), 378,1.

A következő vegyületek hasonló módon állíthatók elő:

1b. (+)-1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperazin-hidroklorid
4-(4-metilfenil)piperazinból és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]bromidból; olvadáspontja: 217-220 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,00-2,08 (m, 1H); 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,30 (m, 1H),
3,10-3,30 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (m, 1H),
6,90 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 404 (MH⁺), 364,0.

1c. (+)-1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperidin

4-(4-metilfenil)piperidinből és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]bromidból, olvadáspontja: 112-114 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60-1,80 (m, 5H); 2,00 (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,40 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 404 (MH⁺), 364,1.

1d. (+)-1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperazin-hidroklorid
4-(3,4-diklórfenil)piperazinból és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]bromidból, olvadáspontja: 184-186°C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,00-2,08 (m, 1H); 2,15 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 404 (MH⁺), 417,9.

1e. (+)-1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-brómfenil)piperazin-hidroklorid

4-(4-brómfenil)piperazin-hidrokloridból és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]bromidból.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,00-2,08 (m, 1H); 2,17 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,70-4,00 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 404 (MH⁺), 427,9.

1f. 1-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-hidroklorid,

4-(3,4-diklórfenil)-3,6-dihidro-2H-piridinből és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]bromidból.

^1H NMR (DMSO- d_6): 1,95-2,10 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,25-2,35 (m, 1H); 2,70-2,80 (m, 1H); 2,80-2,95 (m, 1H); 3,15-3,30 (m, 3H); 3,45-3,55 (m, 1H); 3,60-3,75 (m, 1H); 3,75-3,85 (m, 1H); 3,85-3,90 (m, 1H); 3,95-4,05 (m, 1H); 4,25 (t, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (d, 1H).

5 MS m/z: 415 (MH⁺).

Ig. 1 -[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperidin-hidroklorid, 4-(3,4-diklórfenil)piperidinből és (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-bromidból.

10 ^1H NMR (DMSO- d_6): 1,95-2,35 (m, 6H); 2,20 (s, 3H); 2,80-2,95 (m, 1H); 2,95-3,25 (m, 4H); 3,50 (broad s, 1H); 3,60 (d, 2H); 3,80-3,90 (m, 1H); 4,25 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,05 (d, 1H).

MS m/z: 417 (MH⁺).

Farmakológiai vizsgálatok

15 A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását a következőkben ismertetésre kerülő, a szakmában jól ismert és megbízható módszerekkel vizsgáljuk.

^3H -YM-09151-2 humán dopamin $D_{4,2}$ receptorokhoz való kötődésének inhibítlása

20 E módszerrel meghatározzunk *in vitro* a kísérleti vegyületeknek azt a hatását, hogy képesek-e inhibitálni [^3H]-YM-09151-2 0,06 nM mennyiségének kötődését humán klónozott dopamin $D_{4,2}$ receptorok CHO-sejtekben kifejezett membránjaihoz. E módszert a NEN Life Science Products, Inc. amerikai egyesült államokbeli cég által módosított változatban, a PC2533-10/96 jelölésű technikai ismertetése szerint hajtjuk végre.

[^3H]-ketanszerin 5-HT_{2A} receptorokhoz való kötődésének gátlása

25 E módszert használva meghatározhatjuk a kísérleti vegyületeknek az 5-HT_{2A} receptorokhoz kötődésre való hajlamát azáltal, hogy *in vitro* mérjük a 0,50 nM mennyiségben vett [^3H]-ketanszerin patkányok agyából (cortex) vett membránokhoz kötődése vonatkozásában kifejtett inhibitáló hatást. A vizsgálatot Sanchez és munkatársai által a Drug. Dev. Res., 22, 239-250 (1991) szakirodalmi helyen ismertetett módon hajtjuk végre.

A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat - kötési adatok (%-os gátlás 50 nM-nél)

Vegyület száma	IC ₅₀ (nM) vagy %-os gátlás D ₄ -receptornál	IC ₅₀ (nM) 5HT _{2A} -receptornál
1a.	< 50/ 88	5,0
1b.	< 50/ 88	15,
1c.	< 50/ 76	17,
1d.	< 50/ 86	21,
1e.	< 50/ 95	17,
1f.	13	27
1g.	5,4	21

Általában a találmány szerinti vegyületek hatékonyan gátolják a [³H]YM-09151-2 dopamin D₄ receptorokhoz való kötődését.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyan kötődnek az 5-HT_{2A} receptorokhoz is.

A találmány szerinti vegyületeket vizsgáltuk Gazi és munkatársai által a Br. J. Pharmacol., 128, 613-620 (1999) szakirodalmi helyen ismertetett funkcionális tesztben és megállapítottuk, hogy a találmány szerinti vegyületek a dopamin D₄ receptoroknál antagonistá vagy részleges agonista hatást fejtenek ki.

A fentiekben ismertetett vizsgálatokon túlmenően a találmány szerinti vegyületekkel a következőkben ismertetésre kerülő vizsgálatokat végezzük el.

[³H]-Spiperone patkány dopamin D₂ receptorokhoz való kötődésének inhibitálása

Hyttel és munkatársai által a J. Neurochem., 44, 1615-1622 (1985) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel in vitro meghatározzuk a kísérleti vegyületeknek azt a képességét, hogy gátolják-e [³H]-spiperone D₂ receptorokhoz való kötődését patkányok corpus striatumában.

A találmány szerinti vegyületek csak gyenge affinitást mutatnak a dopamin D₂ receptorok vonatkozásában, vagy egyáltalán nem mutatnak affinitást.

A tetrahidropiridingyűrűt tartalmazó találmány szerinti vegyületeknek, azaz az X helyén metincsoportot és a szaggatott vonallal együtt kettőskötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek különösen jó farmakokinetikai tulajdonságaik vannak.

Így a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a skizofrénia pozitív és negatív tünetei, más pszichózisok, valamint érzelmi rendellenességek, így például generalizált szorongásos rendellenesség, pánikrendellenességek, obszesszív-kompulzív rendellenesség, depressz-

szió, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott, kognitív rendellenesség típusú mellékhatások, migrén, ADHD és alvási zavarok kezelésére. Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a skizofrénia pozitív és negatív tünetei kezelésére extrapiramidális mellékhatások kiváltása nélkül.

- 5 A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő.

Így például tabletták állíthatók elő úgy, hogy a hatóanyagot összekeverjük szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, majd a kapott keveréket hagyományos tablettázóberendezésben sajtoljuk. A hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokra példaképpen 10 megemlíthetjük a kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnéziumsztearátot, zselatin, laktózt és gyantákat. Használhatunk más, további adalékokat is, így például színezékeket, konzerválószerket és ízesítőszereket, feltéve, hogy azok a hatóanyaggal kompatibilisek.

Az injektálásra alkalmas oldatok elkészíthetők úgy, hogy a hatóanyagot és a szükséges 15 esetben használt segédanyagokat feloldjuk injektálásra alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében, a kapott oldat térfogatát ezután a kívánt értékre beállítjuk, az oldatot sterilizáljuk és végül alkalmas ampullákba vagy fiolákba töltjük. Az ilyen oldatok előállításánál szokásos adalékokat, így például tonicitás beállítására alkalmas ágenseket, konzerválószerket vagy antioxidánsokat is hasznosíthatunk.

- 20 A következőkben a találmány szerinti készítményekre receptszerű példákat adunk meg.

1) 5,0 mg találmány szerinti vegyületet mint szabad bázist számítva tartalmazó tabletták:

	hatóanyag	5,0 mg
	laktóz	60 mg
25	kukoricakeményítő	30 mg
	hidroxipropilcellulóz	2,4 mg
	mikrokristályos cellulóz	19,2 mg
	A típusú nátrium-kroszkarmellóz	2,4 mg
	magnéziumsztearát	0,84 mg

30 2) 0,5 mg találmány szerinti vegyületet szabad bázisként számítva tartalmazó tabletták

	hatóanyag	0,5 mg
	laktóz	46,9 mg
	kukoricakeményítő	23,5 mg
	povidone	1,8 mg

		mikrokristályos cellulóz	14,4 mg
		A típusú nátrium-kroszkarmellóz	1,8 mg
		magnéziumsztearát	0,63 mg
	3)	ml-enként a következő mennyiségű anyagokat tartalmazó szirup:	
5		hatóanyag	25 mg
		szorbit	500 mg
		hidroxipropilcellulóz	15 mg
		glicerín	50 mg
		metilparabén	1 mg
10		propilparabén	0,1 mg
		etanol	0,005 ml
		színezék	0,05 mg
		szacharin-nátrium	0,5 mg
		víz	1 ml-hez szükséges mennyiség
15	4)	injektálható oldat ml-ként a következő komponensekkel:	
		hatóanyag	0,5 mg
		szorbit	5,1 mg
		ecetsav	0,05 mg
		szacharin-nátrium	0,5 mg
20		víz	1 ml-hez szükséges mennyiség

Szabadalmi igénypontok

1, Eljárás az (I) általános képletű

- 5 1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik - az (I) általános képletben
- 10 R^1 jelentése acil-, tioacil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport vagy $R^{12}SO_2$ -, $R^{12}OCO$ - vagy $R^{12}SCO$ - általános képletű csoport - ezekben a képletekben R^{12} jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy arilcsoport - vagy $R^{13}R^{14}NCO$ - vagy $R^{13}R^{14}NCS$ - általános képletű csoport, és az utóbbi két képletben R^{13} és R^{14} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy arilcsoportot jelent vagy R^{13} és R^{14} együtt pirrolidinil-, piperidinil- vagy perhidroazepinilcsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;
- 15 n értéke 1 és 6 közötti egész szám;
- 20 X jelentése szén- vagy nitrogénatom vagy metincsoport, és az X helyettesítésként kiinduló szaggatott vonal kémiai kötést jelent, ha X jelentése szénatom, illetve nem jelent kötést, ha X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;
- R' , R'' és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent; és
- 25 R^3 - R^{11} egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-
- 30 karbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoportot jelent –

alkalmazása skizofrénia pozitív és negatív szimptomái, más pszichózisok, szorongásos rendellenességek, így például általános szorongásos rendellenesség, pánikroham és obszesszív-kompulzív rendellenesség, depresszió, agresszió, hagyományos antipszichotikus ágensek által kiváltott mellékhatások, migrén, kognitív rendellenességek, L-dopa kezelése által kiváltott diszkinézia és figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére, továbbá alvásminőség javítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületeket (S)-enantiomer formájában használjuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol R^7 és R^{11} helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületeket használunk.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol R^{10} helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületeket használunk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol olyan (I) általános képletű vegyületeket használunk, amelyeknél X jelentése metilcsoport és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol olyan (I) általános képletű vegyületeket használunk, amelyeknél R^8 és R^9 közül legalább az egyik jelentése halogénatom vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilkarbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxil-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol olyan (I) általános képletű vegyületeket használunk, amelyeknél n értéke 2 vagy 3, előnyösen 2.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol R^1 helyén acilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket használunk.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol R^1 helyén acetilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket használunk.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol R^4 helyén hidrogén- vagy fluoratomot hordozó (I) általános képletű vegyületeket használunk.

11. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületek közül a következő vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit használjuk:

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)piperazin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperazin,

5 (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperidin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperazin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-brómfenil)piperazin,

1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)-3,6-dihidro-2H-piridin és

1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperidin.

10 12. (I) általános képletű 3-indol-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik - az (I) általános képletben

R¹ jelentése acil-, tioacil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport vagy R¹²SO₂-, R¹²OCO- vagy R¹²SCO- általános képletű csoport - ezekben a képletekben R¹² jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)-cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy arilcsoport - vagy R¹³R¹⁴NCO- vagy R¹³R¹⁴NCS- általános képletű csoport, és az utóbbi két képletben R¹³ és R¹⁴ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)-alkil- vagy arilcsoportot jelent vagy R¹³ és R¹⁴ együtt pirrolidinil-, piperidinil- vagy perhidroazepinilcsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;
n értéke 1 és 6 közötti egész szám;

25 X jelentése szén- vagy nitrogénatom vagy metincsoport, és az X helyettesítőből kiinduló szaggatott vonal kémiai kötést jelent, ha X jelentése szénatom, illetve nem jelent kötést, ha X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

R', R'' és R² egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent; és

30 R³-R¹¹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-karbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, di(1-6

szénatomot tartalmazó)alkilaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-, hidroxi-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoportot jelent;

azzal a megkötéssel, hogy

5 i) R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha R' , R'' , R^2 - R^8 és R^{10} - R^{11} jelentése hidrogénatom, n értéke 2 és R^1 jelentése acetyl csoport;

ii) R^9 jelentése klóratomtól vagy trifluormetyl csoporttól eltérő, ha R' , R'' , R^1 - R^8 , R^{10} - R^{11} jelentése hidrogénatom, X jelentése szénatom vagy metincsoport, n értéke 2 és R^1 jelentése acetyl csoport;

10 iii) R^7 vagy R^{11} jelentése metoxycsoporttól eltérő, ha X jelentése nitrogénatom, n értéke 2 vagy 4 és R^1 jelentése acetyl csoport; és

iv) R^4 jelentése metoxycsoporttól eltérő.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek (S)-enantiomer formájában.

14. A 12. vagy 13. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^7 és R^{11} hidrogénatomot jelent.
15

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^{10} hidrogénatomot jelent.

16. A 12-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol X jelentése methyl csoport és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent.

17. A 12-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^8 és R^9 közül legalább az egyik jelentése halogénatom vagy ciano-, nitro-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil-, 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, (3-8 szénatomot tartalmazó)cikloalkil(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, amino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilamino-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkylkarbonil-, aminokarbonil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkylaminokarbonil-, di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkylaminokarbonil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkiltio-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkylszulfonil-, hidroxi-, trifluormetil- vagy trifluormetilszulfonilcsoport.
20
25

18. A 12-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol n értéke 2 vagy 3, előnyösen 2.

19. A 12-18. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^1 acetyl csoportot jelent.
30

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 acetyl csoportot jelent.

21. A 12-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^4 hidrogén- vagy fluoratomot jelent, míg R' , R'' , R^2 , R^3 , R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom.

22. A 12. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül a következő vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói:

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-dimetilfenil)piperazin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperazin,

5 (+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-metilfenil)piperidin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperazin,

(+)-1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(4-brómfenil)piperazin,

1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)-3,6-dihidro-2H-piridin és

1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]-4-(3,4-diklórfenil)piperidin.

10 23. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatásos mennyiségben a 12-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt.

+ 2 lap rajz

15

61

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

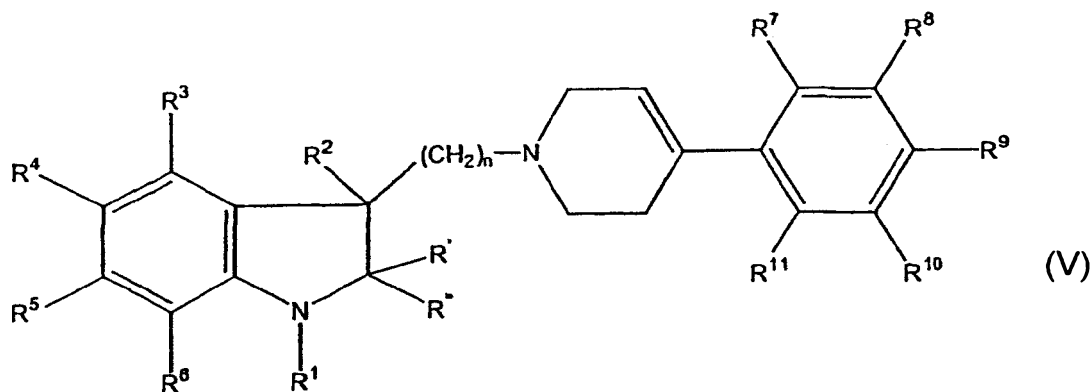
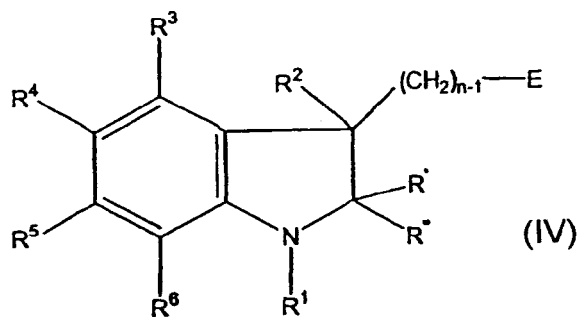
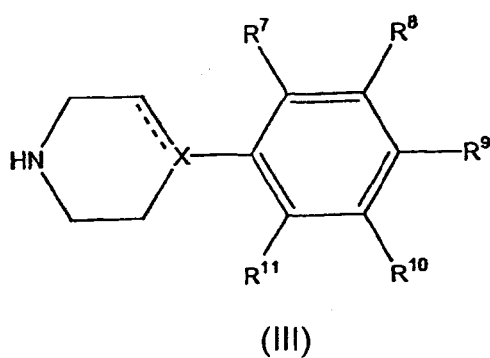
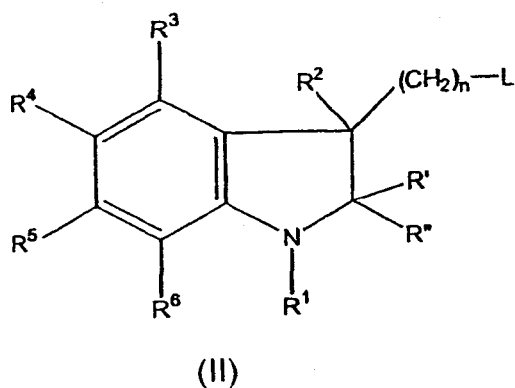
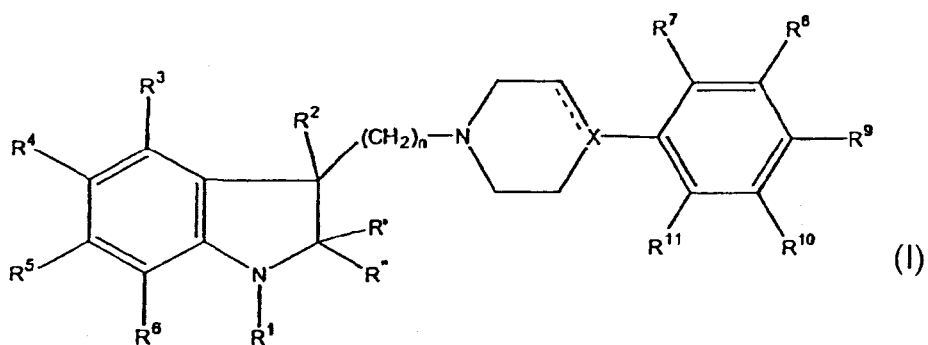
20

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Molnár László
szabadalmi ügyvivő

25

30

35 Aktaszámunk: 99027-3086-JG



KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

