



(19) **UA** (11) **74 837** (13) **C2**
 (51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003010504, 17.08.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2006

(30) Приоритет: 18.08.2000 DK PA 2000 01229

(46) Дата публикации: 15.02.2006 C07D 401/14
 20060101ALI20051018ВНУА C07D
 295/04 20060101ALI20051018ВНУА
 C07D 211/68
 20060101ALI20051018ВНУА C07D
 403/14 20060101ALI20051018ВНУА
 A61K 31/4045
 20060101ALI20051018ВНУА A61K
 31/4523 20060101CLI20051018ВНУА
 A61K 31/4965
 20060101CLI20051018ВНУА A61P
 25/18 20060101ALI20051018ВНУА
 A61P 25/28
 20060101ALI20051018ВНУА

(86) Заявка PCT:
 PCT/DK01/00547, 20010817

(72) Изобретатель:

Банг-Андерсен Бенни, DK,
 Кехлер Ян, DK

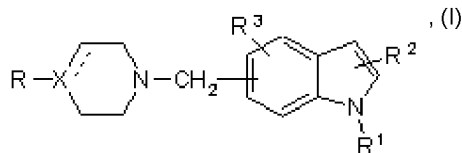
(73) Патентовладелец:

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-, 5-, 6- И 7-МЕТИЛЕНЗАМЕЩЕННОГО ИНДОЛА, КОТОРЫЕ ПОЛЕЗНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЦНС, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к 4-, 5-, 6- или 7-метиленазамещенным индолильным производным формулы (I):



где R представляет собой арил или гетероарил, где указанная арильная или гетероарильная группа может быть замещена один или несколько раз заместителями, выбранными из галогена, циано-, нитрогруппы, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкилтио-, гидроксигруппы, гидрокси-C₁₋₆-алкила, трифторметила, трифторметилсульфонила, C₁₋₆-алкилсульфонила, amino-, C₁₋₆-алкиламино-, ди-(C₁₋₆-алкил)аминогруппы, ацильной,

аминокарбонильной и метилendioксигруппы;

X представляет собой N, C или CH; при условии, что пунктирная линия указывает на связь, когда X представляет собой C, и на отсутствие связи, когда X представляет собой N или CH;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкил, арил, арил-C₁₋₆-алкил-, ацил, тиацил, C₁₋₆-алкилсульфонила, трифторметилсульфонила или арилсульфонила; и

R² и R³ являются независимо выбранными из водорода, галогена, циано-, нитрогруппы, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкилтио-, гидроксигруппы, гидрокси-C₁₋₆-алкила, трифторметила, трифторметилсульфонила, C₁₋₆-алкилсульфонила, amino-, C₁₋₆-алкиламино-, ди-(C₁₋₆-алкил)аминогруппы, ацила и аминокарбонила; или их фармацевтически

приемлемых солей. Соединения изобретения являются селективными лигандами дофаминовых D₄.

Официальный бюлетень "Промышленная

собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 4 8 3 7 C 2

U A 7 4 8 3 7 C 2



(19) **UA** (11) **74 837** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003010504, 17.08.2001

(24) Effective date for property rights: 15.02.2006

(30) Priority: 18.08.2000 DK PA 2000 01229

(46) Publication date: 15.02.2006C07D 401/14
 20060101AFI20051018BHUA C07D
 295/04 20060101ALI20051018BHUA
 C07D 211/68
 20060101ALI20051018BHUA C07D
 403/14 20060101ALI20051018BHUA
 A61K 31/4045
 20060101ALI20051018BHUA A61K
 31/4523 20060101CLI20051018BHUA
 A61K 31/4965
 20060101CLI20051018BHUA A61P
 25/18 20060101ALI20051018BHUA
 A61P 25/28
 20060101ALI20051018BHUA

(86) PCT application:
 PCT/DK01/00547, 20010817

(72) Inventor:
 Bang-Andersen Benny, DK,
 Kehler Jan, DK

(73) Proprietor:
 H. LUNDBECK A/S, DK

(54) 4-, 5-, 6- and 7-methylene substituted indole derivatives being useful for the treatment of CNS disorders, a pharmaceutical composition and a method for treatment

(57) Abstract:

The present invention relates to 4-, 5-, 6- or 7-methylene substituted indolyl derivatives of Formula 1, wherein R is aryl or heteroaryl, where said aryl or heteroaryl groups may be substituted one or more times with a substituent selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆-alkylamino, di-(C₁₋₆-alkyl) amino, acyl, aminocarbonyl and a methylene dioxy group; X is N, C or CH; provided that the dotted line indicates a bond when X is C and no bond when X is N or CH; R¹ is hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl,

aryl-C₁₋₆-alkyl, acyl, thioacyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or arylsulfonyl; and R² and R³ are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆-alkylamino, di-(C₁₋₆-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl; the compounds of the invention are selective dopamine D₄ ligands.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 2, 15.02.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 4 8 3 7 C 2

U A 7 4 8 3 7 C 2



(19) **UA** (11) **74 837** (13) **C2**
 (51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
 2003010504, 17.08.2001

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 18.08.2000 DK PA 2000 01229

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.02.2006C07D 401/14 20060101AFI20051018ВНUA C07D 295/04 20060101ALI20051018ВНUA C07D 211/68 20060101ALI20051018ВНUA C07D 403/14 20060101ALI20051018ВНUA A61K 31/4045 20060101ALI20051018ВНUA A61K 31/4523 20060101CLI20051018ВНUA A61K 31/4965 20060101CLI20051018ВНUA A61P 25/18 20060101ALI20051018ВНUA A61P 25/28 20060101ALI20051018ВНUA

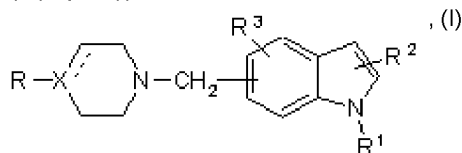
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
 РСТ/DK01/00547, 20010817

(72) Винахідник(и):
 Банг-Андерсен Бенні , DK,
 Кехлер Ян , DK

(73) Власник(и):
 Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ПОХІДНІ 4-, 5-, 6- ТА 7-МЕТИЛЕНЗАМІЩЕНОГО ІНДОЛУ, ЩО КОРИСНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ ЦНС, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:
 Цей винахід відноситься до 4-, 5-, 6- або 7-метиленаміщених індолільних похідних формули (I):



де R являє собою арил або гетероарил, де зазначена арильна або гетероарильна група може бути заміщена один або кілька разів замісниками, вибраними з галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтїо-, гідроксигрупи, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи,

ацильної, амінокарбонільної і метилендіоксигрупи; X являє собою N, C або CH; за умови, що пунктирна лінія вказує на зв'язок, коли X являє собою C, і на відсутність зв'язку, коли X являє собою N або CH;

R¹ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил, арил-C₁₋₆-алкіл-, ацил-, тїоацил, C₁₋₆-алкілсульфоніл, трифторметилсульфоніл або арилсульфоніл; i

R² і R³ є незалежно вибраними з водню, галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтїо-, гідроксигрупи, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацилу й амінокарбонілу;

У А 7 4 8 3 7 С 2

У А 7 4 8 3 7 С 2

або їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки
винаходу є селективними лігандами дофамінових

D₄.

U A 7 4 8 3 7 C 2

U A 7 4 8 3 7 C 2

Опис винаходу

Цей винахід відноситься до нового класу 4-, 5-, 6- і 7-індольних похідних, які мають спорідненість до D₄-дофамінового рецептора. Ці сполуки можуть бути використані при лікуванні деяких психічних і неврологічних захворювань, зокрема, психозів.

D₄-дофамінові рецептори відносяться до підродини D₂-дофамінових рецепторів, які, як вважається, відповідальні за антипсихотичну дію нейролептиків. Побічна дія нейролептичних лікарських засобів, які, насамперед, діють через антагонізм стосовно D₂-рецепторів, обумовлені, як відомо, антагонізмом у відношенні D₂-рецептора в отріарних (стріатних) ділянках головного мозку. Проте, D₄-дофамінові рецептори розташовані, головним чином, не в отріарних, а в інших ділянках мозку, і це дозволяє зробити припущення, що антагоністи D₄-дофамінового рецептора не будуть викликати екстрапірамідних побічних дій. Це є наочним з антипсихотичної дії клозапіну, який виявляє більш високу спорідненість до D₄, ніж до D₂-рецепторів, і не викликає екстрапірамідних побічних ефектів [Van Tol et al., Nature 1991, 350,610; Hadley Medicinak Research Reviews 1996, 16, 507-526 і Sanner Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 383-393].

Було показано, що ряд D₄-лігандів, які, як заявлялося, є селективними антагоністами D₄-рецепторів (L-745,879 і U-101958), мають антипсихотичну активність [Mansbach et al., Psychopharmacology, 1998, 135, 194-200]. Проте, нещодавно повідомлялося, що ці сполуки у різних дослідках визначення ефективності in vitro виявляють себе частковими агоністами D₄-рецепторів [Gazi et al., Br. J. Pharmacol. 1998, 124, 889-896 і Gazi et al. Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613-620]. Крім того, було показано, що клозапін, який являє собою ефективний антипсихотичний засіб, є також прихованим антагоністом D₄ [Gazi et al., Br.J. Pharmacol. 1999, 128, 613-620].

Таким чином, D₄-ліганди, що є частковими агоністами або антагоністами D₄-рецепторів, можуть мати переваги у відношенні ефективності проти психозів.

Антагоністи дофамінових D₄ також можуть бути придатними для лікування порушень пізнавальної здатності [Jentsch et al., Psychopharmacology, 1999, 142, 78-84].

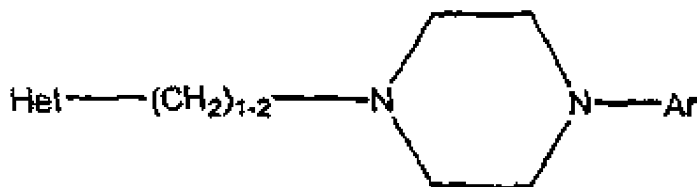
Також було припущено, що селективні антагоністи дофамінових D₄ можуть бути придатними для ослаблення дискінезії, яка виникає внаслідок лікування хвороби Паркінсона за допомогою L-ДОФА [Tahar et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 399, 183-186].

Крім того, опубліковане підтвердження генетичного зв'язку між підтипом "первинної неуважності" дефіциту уваги при гіперактивності (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder) та поліморфізмом тандемних копій у гені, що кодує D₄-дофаміновий рецептор [McCracken et al., Mol. Psychiat. 2000, 5, 531-536]. Цей факт ясно вказує на наявність зв'язку між D₄-дофаміновим рецептором і підвищенням дефіциту уваги, і ліганди, які взаємодіють з даним рецептором, можуть бути придатними для лікування цього окремого розладу.

Таким чином, ліганди D₄-дофамінового рецептора є потенційними лікарськими засобами для лікування психозів, позитивних симптомів шизофренії, порушень пізнавальної здатності, дефіциту уваги при гіперактивності (ADHD) і дискінезії, яка є результатом лікування хвороби Паркінсона за допомогою L-ДОФА.

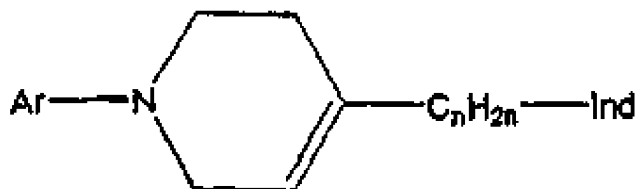
Зокрема, сполуки цього винаходу вважаються корисними при лікуванні позитивних симптомів шизофренії без викликання екстрапірамідних побічних ефектів.

Ряд лігандів дофамінових D₄, які можуть бути описані загальною формулою:



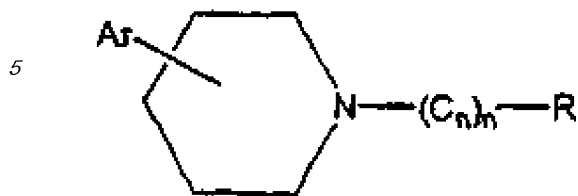
де Het являє собою 3-піроло[2,3-b]піридиніл, 2-бензімідазоліл, 3-індазоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 3-бензофураніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, 3-фууро[2,3-b]піридиніл і 3-бензофураніл, а Ar являє собою необов'язково заміщений феніл або гетероарил, описаний [у публікаціях WO 94/20459, WO 94/20497, WO 94/22839, WO 94/21630, WO 94/24105, WO 99/09025, WO 95/29911, WO 96/25414, US 5700802 і J. Med. Chem. 1996, 39(19), 1941-2].

Патентна заявка EP №164 633 відноситься до сполук формули:



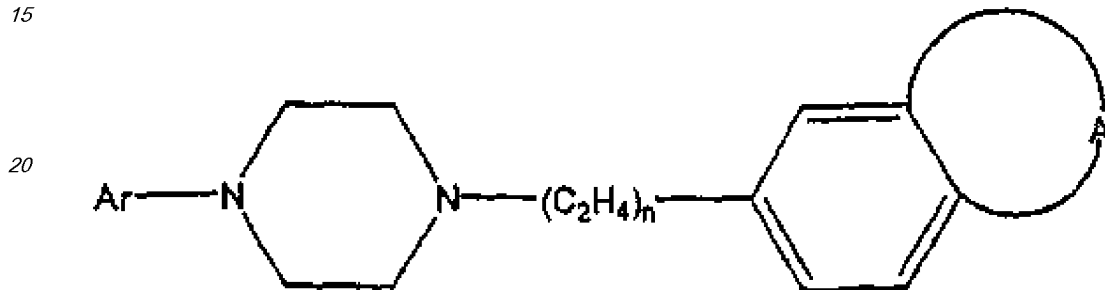
де Ar являє собою необов'язково заміщений феніл або тієніл, n дорівнює 2-4 і Ind являє собою необов'язково заміщений 4-індоліл. Вказується, що ці сполуки інгібують зв'язування агоністів і антагоністів дофаміну зі стріарними рецепторами і мають седативну, заспокійливу, антидепресивну, нейролептичну, знеболювальну і антигіпертензивну дію. У заявці не представлено ніяких результатів біологічних тестів.

[Патент EP №372 667] відноситься до сполук, які мають формулу:



де Ar являє собою 2-метоксифеніл або 1-нафтил, n дорівнює 2-4, а R являє собою різні гетероциклічні кільця, наприклад, 5-оксіндол. Зазначено, що сполуки мають нейрореплетичну активність, і в заявці представлені дані, які ілюструють здатність сполук зв'язуватися з D₂-дофаміновими рецепторами.

[У патенті EP №0 281 309] описані деякі піперазинігетероциклічні сполуки формули:

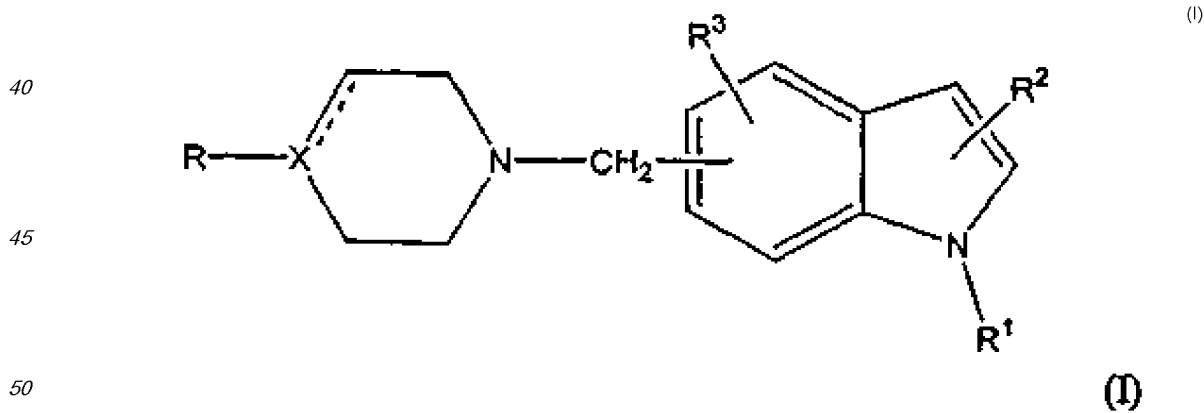


25 де фрагмент A разом з фенілом, до якого він приєднаний, утворюють хіноліл, 2-гідроксихіноліл, бензотіазоліл, 2-амінобензотіазоліл, бензотіазоліл, індазоліл, 3-гідроксііндазоліл, індоліл тощо, і Ar являє собою необов'язково заміщений нафтил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл тощо. Особливо n дорівнює 1 або 2. Сполуки, як зазначено, можуть бути використані для лікування психозів, а механізм дії реалізується головним чином через модулювання D₂-дофамінового рецептора, серотонінового 5-HT_{2A}-рецептора й альфа-адренергічного рецептора [J. Med. Chem., 1996, 39, pp.143-148].

Відповідно до цього винаходу запропонована нова група сполук, які є селективними лігандами дофамінових D₄.

Метою цього винаходу є забезпечення сполуками, які являють собою часткові агоністи або антагоністи D₄-дофамінового рецептора.

Таким чином, цей винахід відноситься до 4-, 5-, 6- або 7-метиленазаміщених індолільних похідних формули I:



де R являє собою арил або гетероарил, де зазначена арильна і гетероарильна групи можуть бути заміщені один або кілька разів замісниками, обраними з галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ди-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацильної, амінокарбонільної і метилендіоксигрупи;

X являє собою N, C або CH; за умови, що пунктирна лінія вказує на зв'язок, коли X являє собою C, і на відсутність зв'язку, коли X являє собою N або CH;

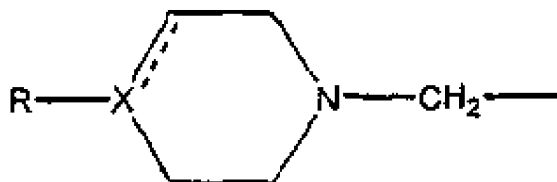
R¹ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил, арил-C₁₋₆-алкіл-, ацил, тіоацил, C₁₋₆-алкілсульфоніл, трифторметилсульфоніл або арилсульфоніл; і

R² і R³ є незалежно обраними з водню, галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ди-(C₁₋₆-алкіл)-аміногрупи, ацилу й амінокарбонілу.

Кращі сполуки винаходу є обраними з наступних сполук:

- 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(5-індоліл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-фенілпіперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-ілметил]-1Н-індолу
- 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 6-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-бромфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-йодфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(3,4-диметоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 6-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 6-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1Н-індолу
- 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1Н-індолу
- 5-[[4-(4-бензо[1,3]діоксол-5-іл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу або їх фармацевтично прийнятних солей.

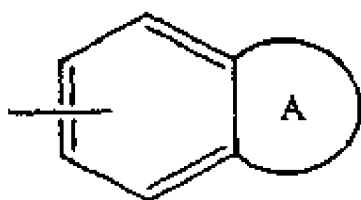
В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до таких сполук, у яких індол є приєднаним до групи:



через положення 5 або положення 6 індолу, особливо через положення 5.

В іншому варіанті здійснення цей винахід відноситься до таких сполук, у яких R являє собою необов'язково заміщений феніл.

У ще одному конкретному варіанті здійснення винахід відноситься до описаної вище сполуки, де R являє собою групу формули:



де А являє собою необов'язково заміщене насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке може містити один або два гетероатоми, обраних з N, O і S. Замісники можуть являти собою один або декілька замісників, обраних з водню, галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ди-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацилу й амінокарбонілу.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу R являє собою необов'язково заміщений індоліл або феніл, заміщений метилендіоксигрупою.

В іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід відноситься до таких сполук, у яких R являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-індоліл.

Винахід включає особливо такі сполуки, у яких X являє собою N, а пунктирна лінія означає відсутність зв'язку.

Сполуки відповідно до цього винаходу також включають сполуки, у яких X являє собою C, а пунктирна лінія означає зв'язок.

Винахід також включає сполуки, у яких X являє собою CH, а пунктирна лінія означає відсутність зв'язку.

У ще одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук, де R являє собою феніл, який необов'язково заміщений один або кілька разів замісниками, обраними з атома галогену, трифторметилу, нітро-,

ціаногрупи, С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкокси-, гідрокси- і метилендіоксигрупи.

В іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук, де R являє собою індопіл, який необов'язково заміщений один або кілька разів замісниками, обраними з галогену, трифторметилу, нітро-, ціаногрупи, С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкокси- і гідроксигрупи.

Сполуки винаходу є неповними агоністами або антагоністами D₄-дофамінових рецепторів.

Таким чином, сполуки за винаходом вважаються придатними для лікування психозів, позитивних симптомів шизофренії, порушень пізнавальної здатності, ADHD і дискінезії, яка є результатом лікування хвороби Паркінсона за допомогою L-ДОФА.

Зокрема, сполуки цього винаходу вважаються придатними для лікування позитивних симптомів шизофренії без екстрапірамідних побічних ефектів.

Таким чином, згідно з іншим аспектом цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить, принаймні, одну сполуку формули I, яка визначена вище, або її фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль у терапевтично ефективній кількості та у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Згідно з іншим аспектом цей винахід пропонує застосування сполуки формули I, яка визначена вище, або її кислотну-адитивної солі для виробництва фармацевтичного препарату для лікування вищезгаданих захворювань.

Сполуки загальної формули 1 можуть існувати у виді їх оптичних ізомерів, і такі оптичні ізомери також охоплені цим винаходом.

Термін "С₁₋₆-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, яка містить від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Подібним чином, терміни "С₂₋₆-алкеніл" і "С₂₋₆-алкініл", відповідно, позначають такі групи, які містять від двох до шести атомів вуглецю, включаючи один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, відповідно, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл, бутиніл.

Термін "С₃₋₈-циклоалкіл" позначає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, який містить від трьох до восьми С-атомів, такий як циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

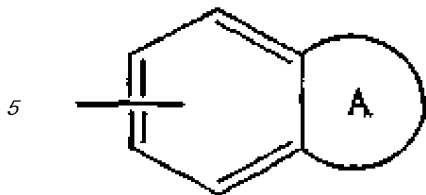
Застосовуваний тут термін "ацил" відноситься до формільної, С₁₋₆-алкілкарбонільної, арилкарбонільної, арил-С₁₋₆-алкілкарбонільної, С₃₋₈-циклоалкілкарбонільної або С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, і термін "тіоацил" являє собою відповідну ацильну групу, в якій карбонільна група заміщена тіокарбонільною групою.

Терміни "С₁₋₆-алкокси", "С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкіл", "С₁₋₆-алкілсульфоніл", "С₁₋₆-алкіламіногрупа", "С₁₋₆-алкілкарбоніл" й подібні позначають такі групи, в яких алкільна група являє собою С₁₋₆-алкільну і С₃₋₈-циклоалкільну групи, як визначено вище.

Термін "арил" відноситься до карбоциклічної ароматичної групи, такої як феніл, нафтил, особливо феніл.

Термін "гетероарил" відноситься до 5-членних моноциклічних циклів, таких як 1Н-тетразоліл, 3Н-1,2,3-оксатіазоліл, 3Н-1,2,4-оксатіазоліл, 3Н-1,2,5-оксатіазоліл, 1,3,2-оксатіазоліл, 1,3,4-оксатіазоліл, 1,4,2-оксатіазоліл, 3Н-1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,4,2-діоксазоліл, 3Н-1,2,3-дитіазоліл, 3Н-1,2,4-дитіазоліл, 1,3,2-дитіазоліл, 1,4,2-дитіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1Н-1,2,3-тріазоліл, 1Н-1,2,4-тріазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, 1Н-імідазоліл, 1Н-піразоліл, 1Н-піроліл, фураніл, тієніл, 1Н-пентазол; до 6-членних моноциклічних циклів, таких як 1,2,3-оксатіазиніл, 1,2,4-оксатіазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 4Н-1,3,5-оксатіазиніл, 1,4,2-оксатіазиніл, 1,4,3-оксатіазиніл, 1,2,3-діоксазиніл, 1,2,4-діоксазиніл, 4Н-1,3,2-діоксазиніл, 4Н-1,3,5-діоксазиніл, 1,4,2-діоксазиніл, 2Н-1,5,2-діоксазиніл, 1,2,3-дитіазиніл, 1,2,4-дитіазиніл, 4Н-1,3,2-дитіазиніл, 4Н-1,3,5-дитіазиніл, 1,4,2-дитіазиніл, 2Н-1,5,2-дитіазиніл, 2Н-1,2,3-оксадіазиніл, 2Н-1,2,4-оксадіазиніл, 2Н-1,2,5-оксадіазиніл, 2Н-1,2,6-оксадіазиніл, 2Н-1,3,4-оксадіазиніл, 2Н-1,3,5-оксадіазиніл, 2Н-1,2,3-тіадіазиніл, 2Н-1,2,4-тіадіазиніл, 2Н-1,2,5-тіадіазиніл, 2Н-1,2,6-тіадіазиніл, 2Н-1,3,4-тіадіазиніл, 2Н-1,3,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 2Н-1,2-оксазиніл, 2Н-1,3-оксазиніл, 2Н-1,4-оксазиніл, 2Н-1,2-тіазиніл, 2Н-1,3-тіазиніл, 2Н-1,4-тіазиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідил, піридил, 2Н-піраніл, 2Н-тіїніл; або до біциклічних циклів, таких як 3Н-1,2,3-бензоксатіазоліл, 1,3,2-бензодіоксазоліл, 3Н-1,2,3-бензодитіазоліл, 1,3,2-бензодитіазоліл, бензофуразаніл, 1,2,3-бензоксадіазоліл, 1,2,3-бензотіадіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 1Н-бензотриазоліл, 1,2-бензизоксазоліл, 2,1-бензизоксазоліл, бензоксазоліл, 1,2-бензизотіазоліл, 2,1-бензизотіазоліл, бензотіазоліл, 1Н-бензімідазоліл, 1Н-індазоліл, 3Н-1,2-бензоксатіоліл, 1,3-бензоксатіоліл, 3Н-2,1-бензоксатіоліл, 3Н-1,2-бензодіоксоліл, 1,3-бензодіоксоліл, 3Н-1,2-бензодитіоліл, 1,3-бензодитіоліл, 1Н-індоліл, 2Н-ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, 1-бензотієніл, 2-бензотієніл, 1Н-2,1-бензоксазиніл, 1Н-2,3-бензоксазиніл, 2Н-1,2-бензоксазиніл, 2Н-1,3-бензоксазиніл, 2Н-1,4-бензоксазиніл, 2Н-3,1-бензоксазиніл, 1Н-2,1-бензотіазиніл, 1Н-2,3-бензотіазиніл, 2Н-1,2-бензотіазиніл, 2Н-1,3-бензотіазиніл, 2Н-1,4-бензотіазиніл, 2Н-3,1-бензотіазиніл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, ізохіноліл, хіноліл, 1Н-2-бензопіраніл, 2Н-1-бензопіраніл, 1Н-2-бензотіопіраніл або 2Н-1-бензотіопіраніл.

У конкретному варіанті здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яку описано вище, де R являє собою групу формули:



10 де А являє собою необов'язково заміщене насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке може містити один або два гетероатоми, які обрані з N, O і S. Формула охоплює, наприклад, такі біциклічні кільця, які згадані в переліку вище. Замісники на фрагменті А можуть являти собою один або декілька замісників, обраних з водню, галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ди-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацилу й амінокарбонілу.

15 Кислотно-адитивними солями сполук за цим винаходом є фармацевтично прийнятні солі, одержані при взаємодії з нетоксичними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричної, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, р-амінобензойної, глутамінової, бензолсульфонової та теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами адитивних солей неорганічної кислоти за винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної та азотної кислот.

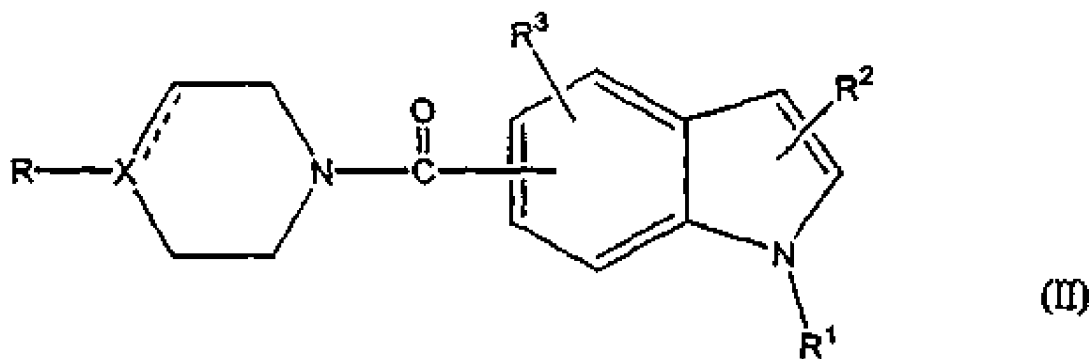
20 Фармацевтичні композиції цього винаходу або композиції, одержані згідно з цим винаходом, можуть вводитися будь-яким придатним шляхом, наприклад, перорально у виді таблеток, капсул, порошків, сиропів тощо або парентерально у виді розчину для ін'єкцій. Для одержання подібних композицій можуть застосовуватися добре відомі в даній галузі способи, і можуть застосовуватися будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі й інші добавки, які звичайно застосовуються в даній галузі.

30 Сполуки згідно з винаходом зручно вводити в одиничній дозованій формі, що містить зазначені сполуки в кількості від 0,01 до 100мг .

Сумарна добова доза звичайно складає від приблизно 0,05 до 500мг , і найбільш переважно вона складає від приблизно від 0,1 до 50мг активної сполуки за винаходом.

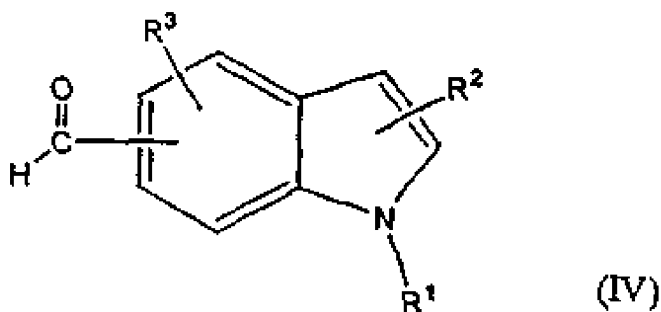
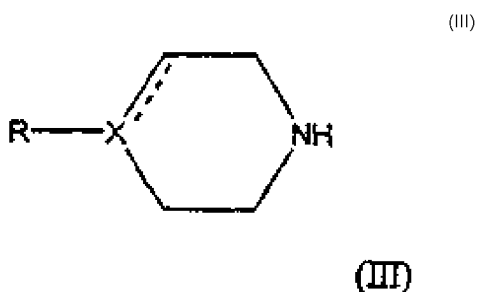
Сполуки за винаходом можуть бути одержані наступним чином:

35 а) відновленням амідної групи сполуки формули II:



50 де R, R¹, R², R³, X й пунктирна лінія є такими, як визначено вище;

б) відновним алкілуванням аміну формули III за допомогою альдегіду формули IV:



5

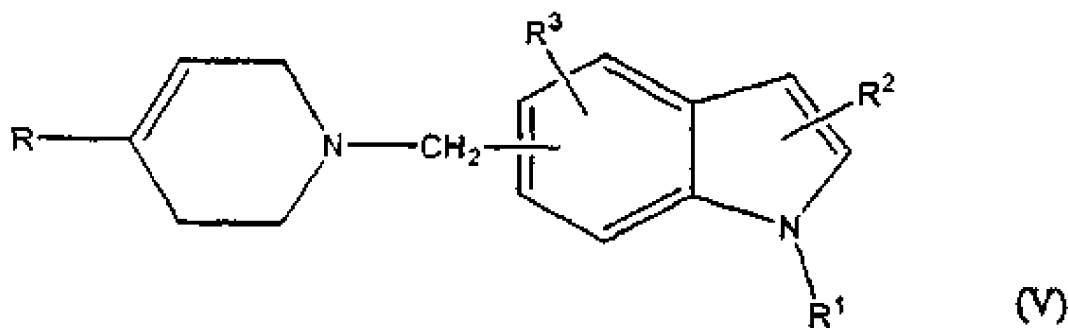
10

15

де R, R¹, R², R³, X й пунктирна лінія є такими, як визначено вище;
с) відновленням подвійного зв'язку в тетрагідропіридинільному кільці в похідних формули V:

20

25



30

де R, R¹, R², R³, X й пунктирна лінія є такими, як визначено вище.

35

Відновлення у відповідності зі способом а) переважно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як діетиловий ефір або тетрагідрофуран, у присутності алану або алюмогідриду літію при температурі від 0°C до температури дефлегмації. Вихідні сполуки формули (II) звичайно готують шляхом сполучення аміну формули (III) з відповідним чином заміщеною індолілкарбоною кислотою стандартними способами через хлорангідрид карбонової кислоти, активовані складні ефіри або шляхом використання карбонових кислот у комбінації зі зв'язувальним реагентом, таким як, наприклад, дициклогексилкарбодіїмід. Аміни формули (III) або є комерційно доступними або можуть бути отримані за стандартними описаними в літературі способами [див., наприклад, J. Med. Chem., 1991, 34, 2014-2023; J. Med. Chem., 1998, 41, 658-667]. 3-(Піперидин-4-іл)-1H-індоли і (3,6-дигідро-2H-піридин-4-іл)-1H-індоли описані в літературі [див., EP-A1-465398].

40

45

Відновлення у відповідності зі способом б) проводять за стандартною методикою в одній судині, наприклад, використовуючи відновне амінування амінів формули (III) і альдегідів формули (IV). Вихідні сполуки формули (IV) і відповідним чином заміщені індолілкарбонові кислоти є комерційно доступними або можуть бути синтезовані способами, описаними в літературі або в стандартних публікаціях, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, при реакційних умовах, які є стандартними і придатними для таких реакцій.

50

Відновлення подвійного зв'язку у відповідності зі способом с) звичайно проводять шляхом каталітичного гідрування при низькому тиску (менше 3атм) в апараті Пара або за допомогою відновлювальних агентів, таких як диборан або похідні борної кислоти, одержувані in situ з NaBH₄ у трифторооцтовій кислоті, в інертних розчинниках, таких як тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан або діетиловий ефір.

55

Температури плавлення були визначені на приладі Büchi SMP-20, і вони не корегувалися. Аналітичні дані РХ-МС отримували за допомогою приладу PE Sciex API і 50EX, постаченим джерелом іонного розпилення і РХ системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Рідинну хроматографію (РХ) проводили (колонка С18 4,6×30мм із розміром часток 3,5мкм) елююванням з лінійним градієнтом сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота (градієнт від 90:10:0,05 до 10:90:0,03) протягом 4 хвилин при 2мл/хв. Чистота визначалася інтеграцією У Ф сліду (254nm). Час затримки R_t виражали в хвилинах.

60

Мас-спектри одержували методом перемінного сканування для одержання інформації про молекулярну вагу. Молекулярний іон, МН⁺, одержували при низькій вихідній напрузі (5-20 В) і фрагментуванням при високій вихідній напрузі (100-200 В).

65

Препаративне РХ-МС-розподілення проводили на тому ж апараті. Умови РХ (колонка С18 20 ×50мм із розміром часток 5 мкм) являли собою елюювання з лінійним градієнтом сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота (градієнт від 80:20:0,05 до 5:95:0,03) протягом 7 хвилин при 22,7мл/хв. Фракційний збір проводили за допомогою МС-детектування розгалуженого потоку.

Спектри ¹H ЯМР реєстрували при 500,13МГц на апараті Bruker Avance DRX500 або при 250,13МГц на апараті Bruker AC 250. У якості розчинників використовували дейтеровані хлороформ (99,8% D) або

диметилсульфоксид (99,9% D). Як внутрішній стандарт використовували TMS. Величини хімічних зсувів виражали в м.ч. (млн⁻¹). Для позначення різних ЯМР сигналів використовували наступні аббревіатури: с= синглет, д= дублет, т= триплет, кв= квартет, квін= квінтет, г= гептет, дд= дублет дублетів, дт= дублет триплетів, дкв= дублет квартетів, тт= триплет триплетів, м= мультиплет. ЯМР сигналами, що відповідають кислотним протонам, звичайно зневажали. Для хроматографії на колонках використовували силікагель типу Kieselgel 60, 230-400 меш за ASTM. Для іонообмінної хроматографії використовували наступний матеріал: SCX, 1г Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. №220776). SCX-Колонки перед використанням попередньо кондиціювали за допомогою 10%-ного розчину оцтової кислоти в метанолі (3мл).

Приклади

1а, 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

У сухому ТГФ (20мл) розчиняють індол-5-карбонову кислоту (1,62г). Додають карбонілдіімідазол (1,62г) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додають однією порцією 4-(4-хлорфеніл)піперазин (1,9г), розчинений у сухому ТГФ (20мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник випаровують у вакуумі, тверду речовину, яка залишається, розчиняють у EtOAc (400мл), промивають 10% водним розчином карбонату натрію (100мл), 1М оцтовою кислотою (100мл), соляним розчином (100мл), сушать (MgSO₄), випаровують у вакуумі й одержують білу тверду речовину (2,3г). Тверду речовину розчиняють у сухому ТГФ (40мл) і потім по краплях додають до охолодженого розчину алану в ТГФ (готують обережним додаванням 0,6г концентрованого сірчаної кислоти до суспензії 0,47г алюмогідриду літію в 20мл сухого ТГФ). Суміш перемішують при 15°C протягом 2 годин, реакцію гасять додаванням води (1мл), концентрованого розчину NaOH (0,5мл) і води (2мл). Білий осад відфільтровують і ТГФ видаляють у вакуумі, одержують продукт у вигляді білої твердої речовини. Після перекристалізації з MeCN одержують 1,8г 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індолу у вигляді білих кристалів. Т. пл. 175-176 °С. Елементний аналіз (C₁₉H₂₀ClN₃), обчислено, %: С 70,04, Н 6,19, N 12,90. Знайдено, %: С 69,94, Н 6,25, N 12,90. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 3,10 (м, 4Н); 3,40 (м, 4Н); 3,50 (с, 2Н); 6,40 (с, 1Н); 6,90 (д, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 7,21 (д, 2Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (с, 1Н).

Наступні сполуки одержують аналогічним чином:

1b, 5-[[4-(5-індол)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,00 (м, 4Н); 3,50 (с, 2Н); 6,25 (с, 1Н), 6,45 (с, 1Н); 6,85 (м, 1Н); 6,95 (м, 1Н); 7,05 (м, 1Н); 7,20 (м, 3Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (с, 1Н); 10,80 (с, 1Н); 11,00 (с, 1Н).

1с, 5-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,60 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 3,70 (с, 3Н); 6,40 (с, 1Н); 6,80 (д, 2Н); 6,90 (м, 2Н), 6,95 (д, 1Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (м, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

1d, 5-[[4-фенілпіперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,60 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 6,35 (с, 1Н); 6,75 (м, 1Н); 6,90 (м, 2Н); 7,05 (м, 1Н); 7,15 (м, 2Н); 7,35 (м, 2Н); 7,45 (с, 1Н); 11,00 (с, 1Н).

1e, 5-[[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-ілметил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,45 (м, 2Н); 2,65 (м, 2Н), 3,05 (м, 2Н); 3,60 (с, 2Н); 6,20 (м, 1Н), 6,40 (с, 1Н); 7,10 (м, 1Н); 7,30-7,40 (м, 4Н); 7,40-7,50 (м, 3Н); 11,00 (с, 1Н).

1f, 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 6,40 (с, 1Н); 6,90 (д, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 7,20 (д, 2Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (с, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

1g, 6-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,00 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 3,70 (с, 3Н); 6,40 (с, 1Н); 6,80 (д, 2Н); 6,90 (м, 2Н), 6,95 (д, 1Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (м, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

1h, 5-[[4-(4-фторфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 1,60 (м, 2Н); 1,70 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н); 2,95 (м, 2Н); 3,50 (с, 2Н), 6,40 (с, 1Н); 7,10 (м, 3Н); 7,30-7,40 (м, 4Н); 7,45 (м, 1Н); 11,00 (с, 1Н).

1i, 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-ілметил]-1-метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 3,70 (с, 3Н), 6,40 (с, 1Н); 6,90 (д, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 7,20 (д, 2Н); 7,30 (м, 2Н); 7,45 (с, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

1j, 6-[[4-(4-фторфеніл)піперидин-1-ілметил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 1,60 (м, 2Н); 1,70 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н); 2,95 (м, 2Н); 3,50 (с, 2Н), 6,40 (с, 1Н); 6,95 (д, 1Н), 7,10 (м, 2Н); 7,30-7,40 (м, 4Н); 7,45 (м, 1Н); 11,00 (с, 1Н).

1k, 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-ілметил]-1-метил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 3,70 (с, 3Н), 6,40 (с, 1Н); 6,90 (д, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 7,20 (д, 2Н); 7,30 (м, 1Н); 7,40 (м, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

1l, 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперидин-1-ілметил]-1Н-індол

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 2,55 (м, 4Н); 3,10 (м, 4Н); 3,60 (с, 2Н); 6,40 (с, 1Н); 6,90 (д, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 7,20 (д, 2Н); 7,30 (м, 1Н); 7,40 (м, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 11,00 (с, 1Н).

Наступні сполуки також можуть бути одержані згідно з цим винаходом:

5-[[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,

5-[[4-(4-хлорфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індол,

5-[[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,

- 5-[[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-бромфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-йодфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(3,4-диметоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 6-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 6-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1Н-індол,
- 5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1Н-індол,
- 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1Н-індол,
- 5-[[4-бензо[1,3]діоксол-5-іл]піперазин-1-іл]метил]-1Н-індол.

Фармакологічне тестування

Сполуки цього винаходу випробували за добре відомими і відтворними способами. Тести були наступними.

20 Інгібування зв'язування [³H]УМ-09151-2 з D₄-рецепторами

За допомогою цього методу в умовах in vitro визначають інгібування лікарськими засобами зв'язування [³H]УМ-09151-2 (0,06нМ) з мембранами клонованих D₄-дофамінових рецепторів людини, експресованих у CHO-клітинах. Модифікований метод від NEN Life Science Products, Inc., сертифікат технічних даних PC2533-10/96.

25 Інгібування зв'язування [³H]спіперону з D₂-рецепторами

Сполуки вивчали на предмет спорідненості у відношенні D₂-дофамінового рецептора за допомогою визначення їхньої здатності інгібувати зв'язування [³H]спіперону з D₂-рецепторами за способом, описаним [Hyttel et al., J. Neurochem. 1985, 44, 1615].

Отримані результати представлені нижче в таблиці 1:

30

Таблиця 1		
Рецептор	D ₂ -рецептор IC ₅₀ (нМ)	D ₄ -рецептор IC ₅₀ (нМ)
1a	1700	7,5
1b	1000	<50/89
1c	>10000	25
1d	940	31
1e	190	1,4
1f	>10000	
1g	>10000	9,1

35

Установлено, що випробувані сполуки ефективно інгібують зв'язування міченого тритієм УМ-09151-2 з D₄-дофаміновими рецепторами.

Сполуки також випробувані за допомогою функціонального аналізу, описаного [Gazi et al., Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613-629]. У цьому тесті показано, що сполуки є частковими агоністами або антагоністами D₄-дофамінових рецепторів.

Установлено, що сполуки не мають значної спорідненості або мають тільки слабку спорідненість до D₂-дофамінового рецептора.

Таким чином, сполуки цього винаходу вважаються придатними для лікування психозів, позитивних симптомів шизофренії, порушень пізнавальної здатності, ADHD і дискінезії, яка є результатом лікування хвороби Паркінсона за допомогою L-ДОФА.

Зокрема, сполуки цього винаходу вважаються корисними при лікуванні позитивних симптомів шизофренії без викликання екстрапірамідних побічних ефектів.

Приклади рецептур

55 Фармацевтичні препарати за цим винаходом можна одержати за способами, звичайно застосовуваними в цій галузі.

Наприклад, таблетки можна одержати, змішуючи активний інгредієнт зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами, з наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді й подібні речовини. Можна використовувати будь-які інші ад'юванти або добавки, які звичайно застосовують для таких цілей, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

60 Розчини для ін'єкцій можна одержати, розчиняючи активний інгредієнт і можливі добавки в частині розчинника для ін'єкцій, переважно в стерильній воді, після чого розчин доводять до необхідного об'єму, стерилізують і вводять у ампули або пляшечки. Можна використовувати будь-які прийнятні добавки, які звичайно застосовуються в цій галузі, такі як засоби для досягнення ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

65 Типовими прикладами рецептур цього винаходу є наступні:

1) Таблетки, що містять 5,0мг сполуки цього винаходу в розрахунку на вільну основу:

5	Сполука 1а або 1b	5,0мг
	Лактоза	60мг
	Кукурудзяний крохмаль	30мг
	Гідроксипропілцелюлоза	2,4мг
	Мікрокристалічна целюлоза	19,2мг
10	Натрієва сіль кроскармелози типу А	2,4мг
	Стеарат магнію	0,84мг

2) Таблетки, що містять 0,5мг сполуки цього винаходу в розрахунку на вільну основу:

15	Сполука 1а або 1b	0,5мг
	Лактоза	46,9мг
	Кукурудзяний крохмаль	23,5мг
	Повідон	1,8мг
	Мікрокристалічна целюлоза	14,4мг
20	Натрієва сіль кроскармелози типу А	1,8мг
	Стеарат магнію	0,63мг

3) Сироп, що містить на мілілітр:

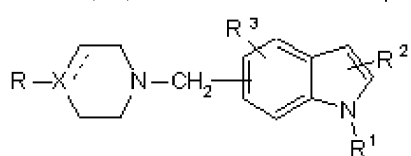
25	Сполука 1а або 1b	25мг
	Сорбіт	500мг
	Гідроксипропілцелюлоза	15мг
	Гліцерин	50мг
	Метилпарабен	1мг
30	Пропілпарабен	0,1мг
	Етанол	0,005мл
	Ароматизатор	0,05мг
	Натрієва сіль сахарину	0,5мг
	Вода	до 1мл

4) Розчин для ін'єкцій, що містить на мілілітр:

35	Сполука 1а або 1b	0,5мг
	Сорбіт	5,1мг
	Оцтова кислота	0,05мг
40	Натрієва сіль сахарину	0,5мг
	Вода	до 1мл

Формула винаходу

1. 4-, 5-, 6- або 7-метиленазаміщені індолільні похідні формули I:



де R являє собою арил або гетероарил, де зазначена арильна або гетероарильна група може бути заміщена один або кілька разів замісниками, вибраними з галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацильної, амінокарбонільної і метилендіоксигрупи;

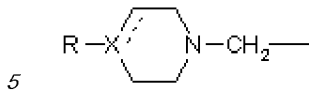
X являє собою N, C або CH; за умови, що пунктирна лінія вказує на зв'язок, коли X являє собою C, і на відсутність зв'язку, коли X являє собою N або CH;

R¹ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил, арил-C₁₋₆-алкіл-, ацил, тіоацил, C₁₋₆-алкілсульфоніл, трифторметилсульфоніл або арилсульфоніл; і

R² і R³ є незалежно вибраними з водню, галогену, ціано-, нітрогрупи, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксигрупи, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, трифторметилу, трифторметилсульфонілу, C₁₋₆-алкілсульфонілу, аміно-, C₁₋₆-алкіламіно-, ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупи, ацилу й амінокарбонілу;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

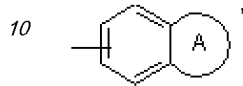
2. Сполука за п. 1, де індол є приєднаним до групи:



через положення 5 або положення 6 індолу, особливо через положення 5.

3. Сполука за пп. 1-2, де R являє собою необов'язково заміщений феніл.

4. Сполука за пп. 1-2, де R являє собою групу формули:



де А являє собою необов'язково заміщене насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке може містити один або два гетероатоми, вибрані з N, O і S.

15 5. Сполука за п. 4, де R являє собою необов'язково заміщений індоліл або феніл, заміщений метилендіоксигрупою.

6. Сполука за пп. 1-2, де X являє собою N.

7. Сполука за пп. 1-2, де X являє собою C, а пунктирна лінія являє собою зв'язок.

8. Сполука за пп. 1-2, де X являє собою CH, а пунктирна лінія вказує на відсутність зв'язку.

20 9. Сполука за п. 3, де фенільна група R необов'язково заміщена один або кілька разів замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, нітро-, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси-, гідрокси- і метилендіоксигрупи.

10. Сполука за п. 4, де група R необов'язково заміщена один або кілька разів замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, нітро-, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси- і гідроксигрупи.

25 11. Сполука за п. 1, яка являє собою:

5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(5-індоліл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-фенілпіперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

30 5-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-ілметил]-1H-індол,

6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

6-[[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-хлорфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1H-індол,

35 5-[[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-бромфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

40 5-[[4-(4-йодфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(3,4-диметоксифеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

45 5-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1H-індол,

6-[[4-(4-метилфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

6-[[4-(4-метилфеніл)піперидин-1-іл]метил]-1H-індол,

5-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1H-індол,

50 6-[[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил]-1-метил-1H-індол,

5-[[4-(4-бензо[1,3]діоксол-5-іл)піперазин-1-іл]метил]-1H-індол,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 у терапевтично ефективній кількості разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 для виробництва медикаментів, придатних для лікування психозів, позитивних симптомів шизофренії, порушень пізнавальної здатності, ADHD і дискінезії, яка є результатом лікування хвороби Паркінсона за допомогою L-ДОФА.

14. Спосіб лікування позитивних симптомів шизофренії, інших психозів, порушень пізнавальної здатності, який включає введення терапевтично прийнятної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-11.

65

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 4 8 3 7 C 2

U A 7 4 8 3 7 C 2