

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2003-196
(22) Přihlášeno: 17.07.2001
(30) Právo přednosti: 21.07.2000 DK 200001123
(40) Zveřejněno: 14.05.2003
(Věstník č. 5/2003)
(47) Uděleno: 02.10.2009
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 11.11.2009
(Věstník č. 45/2009)
(86) PCT číslo: PCT/DK2001/000507
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2002/008223

(11) Číslo dokumentu:

301 114

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.:

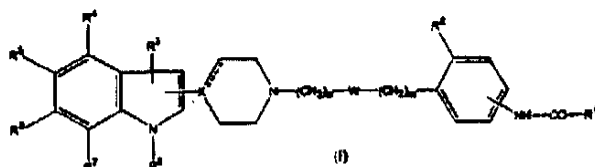
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 99/11641 A; WO 94/24127 A.

(73) Majitel patentu:
H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK
(72) Původce:
Felding Jakob, Charlottenlund, DK
Bang-Andersen Benny, Kobenhavn N, DK
Smith Garrick Paul, Valby, DK
Andersen Kim, Virum, DK
(74) Zástupce:
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Indolové deriváty

(57) Anotace:
Indolové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají specifický význam, jsou ligandy dopaminových a serotoninových receptorů a proto je možno použít ve formě farmaceutického prostředku k léčení chorob, k jejichž vzniku dochází poruchami uvedených receptorů. Použití indolových derivátů obecného vzorce I pro výrobu uvedených farmaceutických prostředků pro léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie, jiných psychóz, úzkostných poruch, atd.



CZ 301114 B6

Indolové deriváty

Oblast techniky

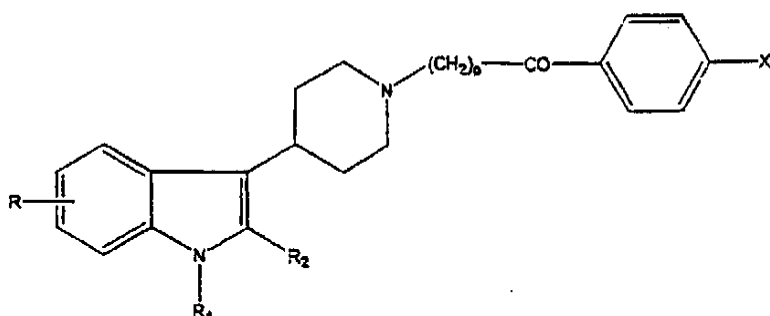
5

Vynález se týká skupiny indolových derivátů s afinitou k receptoru dopaminu D₄. Sloučeniny mají na tento receptor antagonistický účinek a je proto možno je použít k léčení některých psychiatrických a neurologických poruch, zvláště psychóz. Některé z těchto látek mají také afinitu k receptoru 5-HT_{2A} a/nebo k receptoru 5-HT_{2C} a některé z uvedených látek jsou také inhibitory zpětného příjmu serotoninu.

10

Dosavadní stav techniky

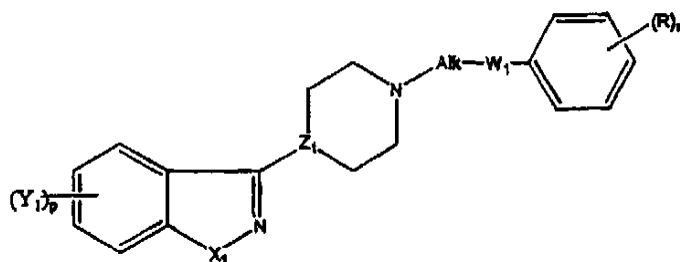
15 V dokumentu AT 332 401 se popisují sloučeniny obecného vzorce



20

kde R znamená atom vodíku nebo alkyl, R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku nebo alkylové zbytky, p znamená 2 nebo 3 a X₁ znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu. Uvádí se, že sloučeniny je možno použít jako neuroleptické látky. Neuvádějí se však žádné výsledky příslušných zkoušek.

Dokument WO 95/11680 popisuje širokou skupinu sloučenin s antipsychotickým účinkem. Jednu ze skupin těchto látek je možno vyjádřit obecným vzorcem



25

kde X₁ znamená O, S, NH nebo NR₂, Alk znamená alkylenový zbytek, W₁ znamená CH₂, O, S nebo NH a R znamená atom vodíku, alkyl, alkoxykupinu, hydroxykupinu, karboxylovou skupinu, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, nitroskupinu, alkylthioskupinu, trifluormethoxyskupinu, kyanoskupinu, acylaminoskupinu, trifluoracetyl, aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl a podobně. V dokumentu se nevysvětluje mechanismus působení těchto látek, avšak uvádí se, že sloučeniny mají sníženou tendenci vyvolávat extrapyramidové vedlejší účinky.

30

35 Receptory dopaminu D₄ náleží do podskupiny dopaminových receptorů D₂, o níž se předpokládá, že je zodpovědná za antipsychotické účinky neuroleptických látek. Je známo, že vedlejší účinky neuroleptických látek, které primárně vykonávají svůj účinek antagonizací receptorů D₂, jsou vyvolány účinky v oblasti striata. Avšak dopaminové receptory D₄ jsou především uloženy v jiných oblastech mozku než ve striatu, takže je možno předpokládat, že látky, selektivně anta-

gonizující dopaminové receptory D_4 budou prosté extrapyramidových vedlejších účinků. Tuto skutečnost je možno prokázat například na antipsychotické látce clozapinu, která má větší afinitu k receptorům D_4 než k receptorům D_2 a nemá extrapyramidové vedlejší účinky podle publikací Van Tol a další, *Nature* 1991, 350, 610, Hadley, *Medicinal Research Reviews*, 1996, 16, 507–526 a Sanner, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8, 383–393.

Řada ligandů D_4 , o nichž se předpokládá, že jde o selektivní antagonisty receptoru D_4 (L-745,879 a U-101958) má antipsychotický potenciál, jak bylo prokázáno například v publikaci Mansbach a další, *Psychopharmacology*, 1998, 135, 194–200. V poslední době však bylo prokázáno, že tyto sloučeniny mají částečně agonistický účinek na receptor D_4 při zkouškách in vitro podle publikací Gazi a další, *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 889–896 a Gazi a další, *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613–620. Mimoto bylo prokázáno, že clozapin, který je účinnou antipsychotickou látkou, je také tichým antagonistou receptoru D_4 podle publikace Gazi a další, *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613–620.

Z uvedených skutečností vyplývá, že ligandy D_4 , které mají částečně agonistický nebo antagonistický účinek na receptoru D_4 , mohou mít příznivé účinky při léčení psychóz.

Látky, antagonistující receptory D_4 , mohou být vhodné také pro léčení kognitivních poruch podle Jentsch a další, *Psychopharmacology* 1999, 142, 78–84.

Mimoto byl zveřejněn důkaz, že existuje genetické spojení mezi hyperaktivní poruchou s nedostatkem pozornosti ADHD a polymorfismem v kódovém genu pro receptor dopaminu D_4 (McCracken a další, *Mol. Psychiatry* 2000, 5, 531–536). Toto zjištění jasně prokazuje vztah mezi receptorem dopaminu D_4 a ADHD, takže ligandy, ovlivňující tento receptor mohou být vhodnými látkami pro léčení uvedené poruchy.

Jsou známy různé účinky látek, které jsou ligandy na různých podtypech receptorů serotoninu. Pokud jde o receptor $5-HT_{2A}$, který byl dříve uváděn jako receptor $5-HT_2$, byly popsány následující účinky:

Antidepresivní účinek a zlepšení kvality spánku byly popsány v publikaci Meert a další, *Drug. Dev. Res.* 1989, 18, 119, potlačení negativních příznaků schizofrenie a také extrapyramidových vedlejších účinků, vyvolaných působením klasických neuroleptik u schizofrenických nemocných bylo popsáno v publikaci Gelders, *British J. Psychiatry* 1989, 155 (supp. 5), 33. Mimoto mohou být látky, selektivně antagonistující receptory $5-HT_{2A}$ účinné při profylaxi a léčení migrény podle *Scrip. Report*, „Migraine – Current trends in research and treatment“, PJB Publications Ltd., květen 1991 a také při léčení úzkostných stavů podle publikací Colpart a další, *Psychopharmacology* 1985, 86, 303–305 a Perregaard a další, *Current Opinion in Therapeutic Patents* 1993, 1, 101–128.

Některé klinické studie napovídají, že se některé podtypy receptoru $5-HT_2$ účastní vzniku agresivního chování. Mimoto neuroleptika, antagonistující serotonin a dopamin, mají antagonistický účinek na receptoru $5-HT_2$ kromě svého blokujícího účinku na dopamin, jde o atypické látky, které pravděpodobně mají antiagresivní účinek podle publikace Connor a další, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8(4), 350–351.

V poslední době se rovněž hromadí důkazy o tom, že látky, selektivně antagonistující receptory $5-HT_{2A}$ jsou vhodné k léčení pozitivních příznaků psychóz podle publikací Leysen a další, *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 367–390 a Carlsson, *Current Opinion in CPNS Investigational Drugs* 2000, 2(1), 22–24.

Je rovněž známo, že látky, které jsou inhibitory zpětného příjmu $5-HT$ mají antidepresivní účinek.

Ligandy 5-HT_{2C} zvyšují účinky inhibitorů zpětného příjmu 5-HT při pokusech s mikrodialýzou a na živočišných modelech, takže sloučeniny, u nichž je inhibiční účinek na zpětný příjem 5-HT kombinován s afinitou na receptor 5-HT_{2C} mohou být zvláště vhodné pro léčení depresí a dalších poruch, které reagují na podávání inhibitorů zpětného příjmu serotoninu podle PCT patentové přihlášky PCT/DK00/00671.

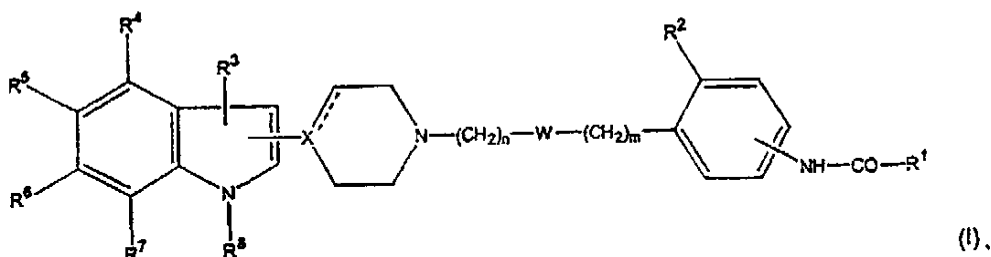
Je tedy zřejmé, že ligandy dopaminového receptoru D₄ jsou potenciálními látkami pro léčení schizofrenie a dalších psychóz a ty látky, které mají kombinovaný účinek na transport 5-HT mohou mít další příznivý účinek na depresivní a negativní příznaky u schizofrenických nemocných. Sloučeniny s kombinovaným účinkem na receptor dopaminu D₄ a na receptor 5-HT_{2A} mohou mít další výhodu zlepšeného účinku na pozitivní a negativní příznaky schizofrenie a také příznivý vliv na depresivní a úzkostné příznaky.

Nová skupina sloučenin podle vynálezu bude patrně vhodná pro léčení pozitivních i negativních příznaků schizofrenie, aniž by při tom docházelo k vyvolání extrapyramidových vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za úkol navrhnout skupinu látek, které jsou částečnými agonisty nebo antagonisty na receptoru dopaminu D₄ a mimoto látky, které mají kombinovaný účinek na dopaminovém receptoru D₄, receptoru 5-HT_{2A}, receptoru 5-HT_{2C} a/nebo účinek na transport 5-HT.

Podstatu vynálezu tvoří indolové deriváty obecného vzorce I



kde

R¹ znamená C1–C6alkyl, C3–C8cykloalkyl, aryl, arylC1–C6alkyl, pyridyl nebo thionyl, přičemž arylové skupiny mohou být substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, C1–C6alkyl a C1–C6alkoxyskupina, nebo R¹ znamená skupinu –NR'R'', kde

R' a R'' se nezávisle volí ze skupiny C1–C6alkyl a aryl,

W znamená chemickou vazbu,

$n + m = 2$,

X znamená CH a přerušovaná čára, vycházející z X znamená žádnou vazbu v případě, že X znamená CH, indol je vázán na X v poloze 3 indolu,

R² znamená C1–C6alkyl,

R³–R⁷ se volí ze skupiny atom vodíku a atom halogenu,

R⁸ znamená atom vodíku,

jakož i farmaceuticky přijatelné adiční soli těchto derivátů s kyselinami.

- 5 Podle dalšího možného provedení se vynález týká derivátů, v nichž R² znamená methylovou skupinu.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká sloučenin, v nichž je skupina –NH–CO–R¹ vázána na fenylovou skupinu v poloze para vzhledem k poloze skupiny R².

10

Ve specifickém provedení se vynález týká indolových derivátů ze skupiny

3-(1-{2-[5-(acetylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,

15

3-(1-{2-[5-(cyklobutylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[5-(acetylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

20

3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol,

25

3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

30

3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(pivaloylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

35

3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

40

3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-fenylpropanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

45

3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methyl-3-fenylureido)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,

50

3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,

3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,

55

- 3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 5 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol,
- 10 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(cyklopentylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol,
- 15 3-(1-{2-[2-methyl-5-(morfolin-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-fluor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[3-(4-fluorfenyl)ureido]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-fluor-1H-indol,
- 20 3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 25 3-(1-{2-[5-(4-chlorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(3-cyklohexylpropanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 30 3-[1-(2-{5-[(3-fenylpropanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(2-fenylethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 35 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 40 3-[1-(2-{5-[2-(4-fluorfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 45 3-[1-(2-{5-[(cyklobutylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(benzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 50 3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(4-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,

3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

5 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-4-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-2-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

10 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

3-[1-(2-{2-methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

15 3-{1-[2-(5-acetylamino-2-methylphenyl)-ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-5-fluor-1H-indol,

20 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl]-5-fluor-1H-indol,

3-[1-(2-{5-[(4-fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl]-5-fluor-1H-indol,

25 3-{1-[2-(5-acetylamino-2-methylphenyl)-ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-7-chlor-1H-indol,

3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl]-7-chlor-1H-indol a

30 3-[1-(2-{5-[(4-fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

35 Sloučeniny podle vynálezu jsou částečnými agonisty nebo antagonisty na receptorech dopaminu D₄. Řada sloučenin má na těchto receptorech kombinovaný účinek a mimoto ještě účinek na 5-HT_{2A} receptorech, 5-HT_{2C} receptorech a/nebo inhibiční účinek na zpětný příjem 5-HT.

40 Z uvedených důvodů je možno indolové deriváty podle vynálezu použít k léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie, k léčení jiných psychóz, úzkostných poruch, například generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy a obsesivní nutkavé poruchy, deprese, agresivních stavů, vedlejších účinků, vyvolaných běžnými antipsychotickými látkami, migrény, kognitivních poruch, ADHD a také k zlepšení kvality spánku.

45 Zvláště vhodné jsou indolové deriváty podle vynálezu pro použití k léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie bez vyvolání extrapyramidových vedlejších účinků.

50 Součást podstaty vynálezu rovněž tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje alespoň jeden indolový derivát obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou v kombinaci s jedním nebo větším počtem farmaceutických nosičů nebo ředidel.

Vynález se rovněž týká použití indolových derivátů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení svrchu uvedených poruch.

- 5 Indolové deriváty obecného vzorce I mohou existovat jako optické izomery, přičemž všechny tyto izomery spadají do rozsahu vynálezu.

10 C1–C6alkyl znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku včetně, jako methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl a 2-methyl-1-propyl.

C1–C6–alkoxyskupina znamená skupinu, v níž alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku.

15 C3–C8–cykloalkyl znamená monocyklický nebo bicyklický uhlíkový kruhový systém, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, jako cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

Atomem halogenu se v průběhu přihlášky rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

20 Aryl znamená aromatickou skupinu s uhlíkovým kruhem, například fenyl nebo naftyl, zvláště fenyl.

25 Adiční soli derivátů podle vynálezu s kyselinami jsou farmaceuticky přijatelné soli, vytvořené s netoxickými kyselinami. Jako příklady takových organických solí je možno uvést soli s kyselinou maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, jantarovou, šťavelovou, bis-methylen-salicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzen-sulfonovou nebo theofilinovou, je také možno vytvořit soli s 8-halogenetheofyliny, například s 8-bromtheofylinem. Jako příklady anorganických solí je možno uvést soli s kyselinou chloro-

30 vodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfonovou, fosforečnou nebo dusičnou.

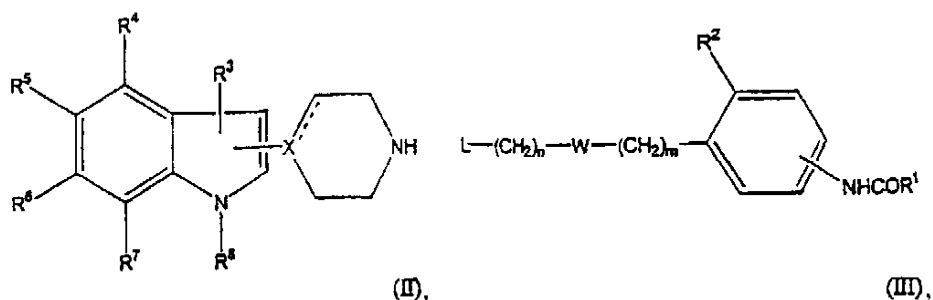
35 Farmaceutické prostředky podle vynálezu se vyrábějí běžným způsobem a je možno je podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, například perorálně ve formě tablet, kapslí, prášků, sirupů a podobně nebo parenterálně ve formě injekčních roztoků. Při výrobě takových prostředků je možno použít známé postupy a jakékoliv farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla, pomocné látky nebo jiné běžně používané přísady.

40 Indolové deriváty podle vynálezu se obvykle podávají v lékových formách, které obsahují účinnou látku v množství přibližně 0,01 až 100 mg.

Celková denní dávka se bude obvykle pohybovat v rozmezí 0,05 až 500 mg, s výhodou 0,1 až 50 mg indolového derivátu podle vynálezu.

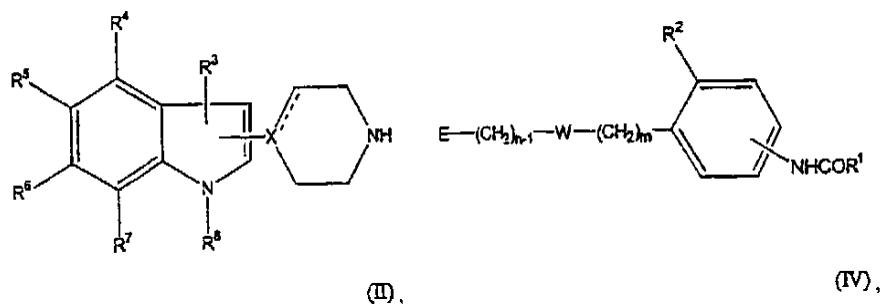
Indolové deriváty podle vynálezu je možno připravit některým z následujících postupů:

- 45 1) alkylace piperazinu, piperidinu nebo tetrahydropyridinu obecného vzorce II alkylačním derivátem obecného vzorce III



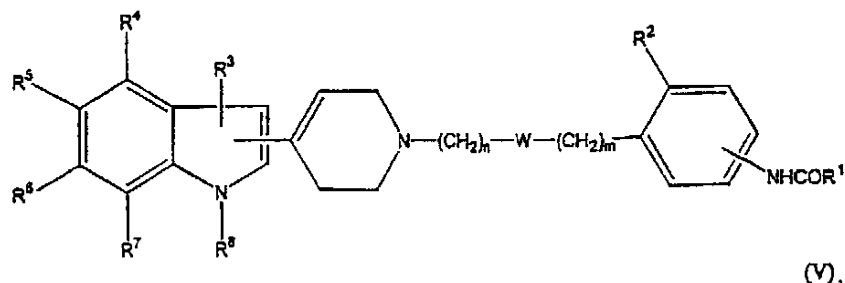
kde R^1 až R^8 , X, W, n, m a přerušovaná čára mají svrchu uvedený význam a L znamená odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu nebo zbytek mesylátu nebo tosylátu.

- 5 2) Reduktivní alkylace aminu obecného vzorce II reakčním činidlem obecného vzorce IV



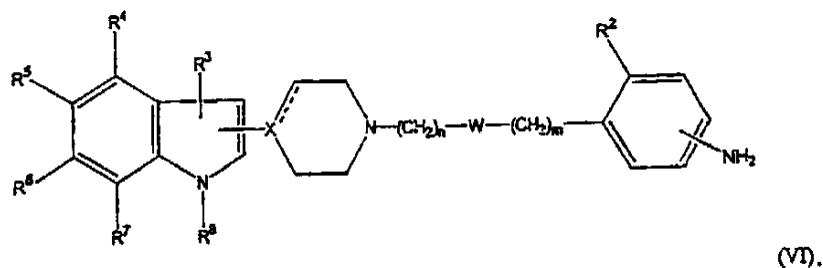
kde R^1 a R^8 , X, W, n, m a přerušovaná čára mají svrchu uvedený význam a E je aldehyd nebo aktivovaná karboxylová kyselina.

- 10 3) Redukce dvojné vazby v derivátech s tetrahydropyridinovým kruhem obecného vzorce V



kde R^1 až R^8 , W, n a m mají svrchu uvedený význam.

- 4) Acylace aminu obecného vzorce VI



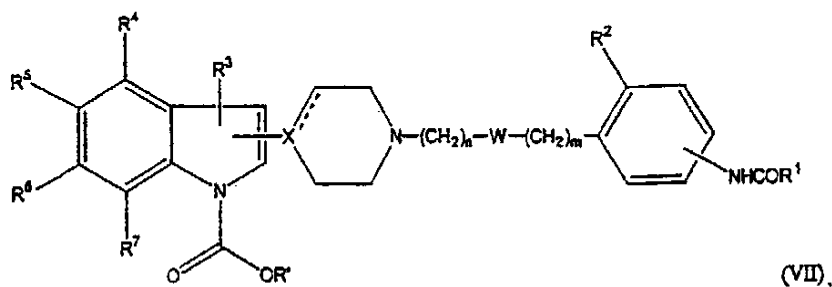
15

kde R^2 až R^8 , X, W, n, m a přerušovaná čára mají svrchu uvedený význam,

při použití karboxylové kyseliny a vazného reakčního činidla, aktivovaného esteru, chloridu kyseliny, isokyanátu nebo karbamoylchloridu nebo dvoustupňovým postupem při použití fosgenu s následnou adicí aminu.

20

5) Odštěpení derivátu obecného vzorce VII



5 kde R¹ až R⁷, X, W, n a m mají svrchu uvedený význam a R'OH znamená hydroxyethyl- nebo hydroxymethylpolystyren, Wangovu pryskyřici nebo analogickou polyethylenglykolpolystyrenovou pryskyřici, čímž se derivát obecného vzorce I izoluje ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

10 Alkylace způsobem 1) dobře probíhá v inertním organickém rozpouštědle, například v alkoholu nebo ketonu s vhodnou teplotou varu, s výhodou v přítomnosti organické nebo anorganické báze, jako uhličitanu draselného, diisopropylethylaminu nebo triethylaminu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Alkylaci je také možno uskutečnit při teplotě, která je odlišná od teploty varu, postup je možno provádět v některém ze svrchu uvedených rozpouštědel nebo v dimethylformamidu DMF, dimethylsulfoxidu DMSO nebo N-methylpyrrolidin-2-onu NMP, s výhodou
15 v přítomnosti báze. Syntéza aminů obecného vzorce II, 3-(piperid-4-yl)-1H-indolů a 3-(3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl)-1H-indolů je popsána v literatuře, například v dokumentu EP-A1-465 398.

20 Alkylační deriváty obecného vzorce III je možno připravit nitrací alkylsubstituovaných fenyl-octových kyselin s následnou redukcí nitroskupiny, například působením chloridu cínatého a derivatizací získané aminoskupiny. Karboxylová kyselina se pak redukuje na odpovídající alkohol, například působením boranu s následnou přeměnou alkoholu na odštěpitelnou skupinu, například působením methansulfonylchloridu nebo thionylbromidu.

25 Reduktivní alkylaci způsobem 2) je možno uskutečnit běžnými postupy, které jsou v literatuře popsány. Reakci je možno provádět ve dvou stupních, například vazbou aminů obecného vzorce II a reakčního činidla obecného vzorce IV běžným způsobem přes chlorid karboxylové kyseliny, aktivované estery nebo při použití karboxylových kyselin ve směsi s vazným reakčním činidlem, například dicyklohexylkarbodiimidem s následnou redukcí výsledného amidu působením
30 lithiualuminiumhydridu nebo alkanu. Karboxylovou kyselinu obecného vzorce IV je možno připravit nitrací alkylsubstituované kyseliny fenyl-octové s následnou redukcí nitroskupiny, například působením chloridu cínatého s následnou derivatizací vzniklé aminoskupiny.

35 Reakci je také možno uskutečnit standardním postupem v jediné reakční nádobě, například při použití reduktivní aminace aminů obecného vzorce II a aldehydů obecného vzorce IV. Aldehydy vzorce IV je možno připravit redukcí svrchu uvedené derivatizované kyseliny aminofenyl-octové působením redukčního činidla, například boranu. Výsledný alkohol se převede na odpovídající aldehyd běžnými oxidačními postupy, například působením pyridiniumchlorochromanu.

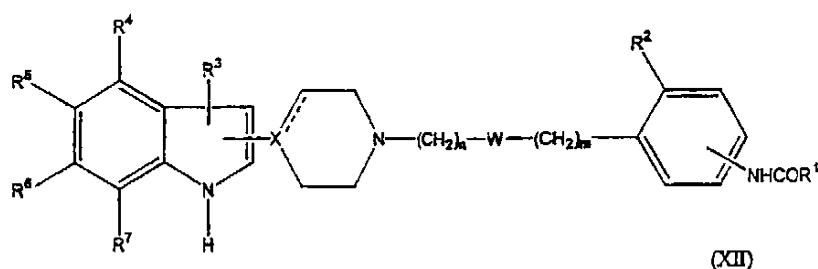
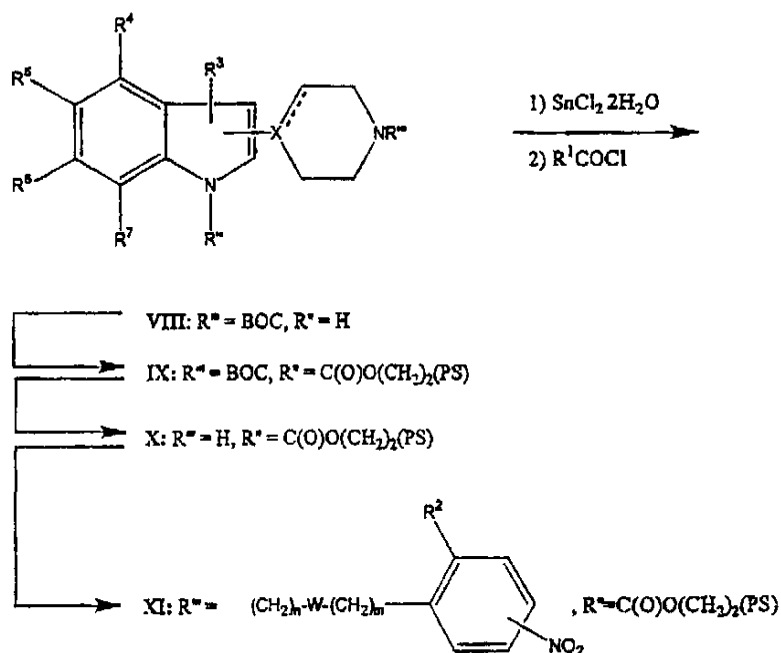
40 Redukce dvojné vazby podle způsobu 3) se obvykle uskuteční katalytickou hydrogenací při nízkém tlaku vyšším než 0,3 MPa v Parrově přístroji nebo při použití redukčních činidel, jako diboránů nebo hydroborátů, které je možno připravit in situ z NaBH₄ v kyselině trifluorooctové v inertních rozpouštědlech, jako je tetrahydrofuran THF, dioxan nebo diethylether.

45 Acylaci způsobem 4) je možno snadno uskutečnit běžnými postupy přes chlorid karboxylové kyseliny, aktivované estery nebo při použití karboxylových kyselin ve směsi s vaznými reakční-

mi činidly, například dicyklohexylkarbodiimidem. V případě, že při acylaci vzniknou deriváty močoviny, užijí se jako acylační reakční činidla karbamoylchloridy, isokyanáty nebo se užije dvoustupňový postup, při němž se působí fosgenem s následnou adicí aminu.

- 5 Meziprodukt obecného vzorce VI je možno připravit způsobem, uvedeným v postupech 1) a 2).

Deriváty obecného vzorce VII se připravují syntézou na pevné fázi, jak bude dále popsáno. Výsledný produkt se z pryskyřice odštěpí způsobem 5) při použití zředěného methoxidu sodného ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu při teplotě místnosti. První stavební blok vzorce VIII se
 10 připraví zavedením terc-butoxykarbonylové ochranné skupiny do sloučeniny vzorce II, která se připraví běžným způsobem, například podle EP-A1-465 398 a obvykle se naváže na pryskyřici, například na ethyl-4-nitrofenylkarbonát, vázaný na polystyren, při použití base, například N,N-dimethylaminopyridinu a N,N-diisopropylethylaminu při vyšší teplotě, například v rozmezí 50 až 100 °C v aprotickém rozpouštědle, například DMF nebo DMSO. Po odstranění ochranné
 15 skupiny ze sloučeniny vzorce IX působením kyseliny trifluoroctové se zavede druhý stavební blok alkylací sloučeniny vzorce X za vzniku sloučeniny XI. Alkylační reakční činidlo se připraví nitrací alkylsubstituované kyseliny fenyloctové standardním nitračním postupem s následnou redukcí karboxylové kyseliny například působením boranu v tetrahydrofuranu s následnou
 20 přeměnou získaného alkoholu na odštěpitelnou skupinu, například působením methansulfonylchloridu v dichlormethanu a triethylaminu. Alkylaci je možno uskutečnit při zvýšené teplotě 50 až 100 °C v aprotickém rozpouštědle, například DMF, acetonu nebo acetonitrilu, čímž se získá pryskyřice vzorce XI. Po redukcí nitroskupiny, například působením chloridu cínatého v DMF se zavede třetí stavební blok běžným acylačním postupem, například adicí chloridu kyseliny, isokyanátu nebo karbamoylchloridu a báze při nízkých teplotách v DMF, dichlormethanu
 25 nebo acetonitrilu.



$R'' = C(O)O(CH_2)_2(PS)$, PS = Wangova pryskyřice, R^1 , R^7 , X, W, n a m mají svrchu uvedený význam.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Teploty tání v příkladové části byly měřeny na zařízení Büchi SMP-20 a jsou uvedeny bez opravy. Údaje LC-MS byly získány na zařízení PE Sciex API 150EX, opatřené zdrojem iontů a systémem Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Podmínky kapalinové chromatografie byly následující: sloupec C18 s rozměry 4,6 x 30 mm při průměru částic 3,5 μ m, eluce při použití lineárního gradientu voda/acetonitril/kyselina trifluoroctová v poměru 90:10:0,05 do poměru 10:90:0,03 v průběhu 4 minuty při rychlosti průtoku 2 ml/min. Čistota byla stanovena pomocí UV záření při 254 nm. Doba retence R_t je uvedena v minutách.

Hmotové spektrum bylo provedeno k získání údajů o molekulové hmotnosti. Byl stanoven molekulární ion MH^+ při nízkém napětí 5 až 20 V a fragmentací při vysokém napětí 100 až 200 V.

Preparativní chromatografie se stanovením hmotového spektra byla provedena na tomtéž zařízení. Byl použit sloupec C18 s rozměry 20 x 50 mm při průměru částic 5 μ m, k eluci byl použit lineární gradient směsi vody, acetonitrilu a kyseliny trifluoroctové v poměru 80:20:0,5 až poměru 5:95:0,03 v průběhu 7 minut při rychlosti průtoku 22,7 ml/min. Frakce byly odebrány podle detekce pomocí MS.

1H NMR spektrum bylo zaznamenáváno při 500,13 MHz na zařízení Bruker Avance DRX500 nebo při 250,13 MHz na zařízení Bruker AC 250. Jako rozpouštědlo byl použit deuterovaný chloroform (99,8 % D) nebo dimethylsulfoxid (99,9 % D). Jako vnitřní referenční standard byl použit TMS. Chemické posuny jsou vyjádřeny v hodnotách ppm. Pro NMR signály jsou použity následující zkratky: s=singlet, d=dublet, t=triplet, q=kvartet, qui=kvintet, h=heptet, dd=dublet dubletů, dt=dublet tripletů, dq=dublet kvartetů, tt=triplet tripletů, m=multiplet. NMR signály, odpovídající protonům kyselin jsou obvykle vynechány. Obsah vody v krystalických sloučeninách byl stanoven Karl Fischerovou titrací. Pro chromatografii na sloupci byl použit silikagel typu Kieselgel s filtrací s průměrem otvorů 0,25 až 0,42 mm. Pro chromatografii na iontoměničích byl použit materiál SCX v množství 1 g, Varian Mega Bond Elut^R, Chrompack č. katalogu 220776. Před použitím byly sloupce SCX uvedeny do rovnovážného stavu v 10% roztoku kyseliny octové ve 3 ml methanolu.

Příprava meziproductů

A. Acylační reakční činidlo

Kyselina (2-methyl-5-nitrofenyl)octová

Do baňky s okrouhlým dnem s objemem 1 litr se vloží 500 ml koncentrované kyseliny sírové a baňka se zchladí na $-12^\circ C$ při použití směsi ethylenglykolu a suchého ledu. Pak se v průběhu 10 minut přidá 35,4 g, 0,24 mol kyseliny (2-methylfenyl)octové v roztoku ve 120 ml dichlormethanu a ke směsi se pak v průběhu 2 hodin po kapkách přidává roztok 100 ml koncentrované kyseliny sírové a 10 ml 100% kyseliny dusičné, předem zchlazeným ve směsi ethylenglykolu a suchého ledu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě $-12^\circ C$ a pak se vlije do ledu. Vodná fáze se extrahuje 3x 1 litrem ethylacetátu. Organická fáze se spojí, promyje se 2x 1 litrem nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 2x 1 litrem vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 38,1 g surové směsi. Podle 1H NMR jde o směs výsledného produktu

a kyseliny (2-methyl-3-nitrofenyl)octové v poměru 70:30, výsledný produkt se čistí rozetřením s diethyletherem.

B. Alkylační reakční činidla

5

2-(2-methansulfonyloxyethyl)-1-methyl-4-nitrobenzen

Do baňky s okrouhlým dnem s objemem 500 ml se vloží 15 g, 77 mmol kyseliny (2-methyl-5-nitrofenyl)octové a 300 ml bezvodého THF. Směs se zchladí ve směsi vody a ledu a pak se po kapkách přidá v průběhu 1 hodiny 90 ml, 90 mmol, 1M roztoku komplexu boranu v THF. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se vlije do ledu. Vodná fáze se extrahuje 3x 600 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se 2x 1 litrem nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 2x 1 litrem vody, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu. Odparek se znovu rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a 10,8 ml, 78 mmol triethylaminu. Směs se zchladí ve směsi ledu a vody a pak se v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok 6,05 ml, 78 mmol methansulfonylchloridu ve 100 ml dichlormethanu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a heptanu v poměru 2:3, čímž se získá 7,8 g produktu. ¹H NMR (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,98 až 8,11 (m, 2H).

2-(2-bromethyl)-1-methyl-4-nitrobenzen

Směs 4,0 g 2-(2-methansulfonyloxyethyl)-1-methyl-4-nitrobenzenu a 6,6 g bromidu lithného ve 250 ml acetonu se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Výsledná směs se zchladí a zfiltruje. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a heptanu v poměru 1:2, čímž se získá 3,7 g produktu. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,45 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

30 Příprava meziproduktů, vázaných na nosič

Příprava 4-nitrofenyloxykarbonyloxyethylpolystyrenu

Do baňky s okrouhlým dnem s objemem 2 litry se vloží 62,9 g, 83 mmol běžně dodávaného hydroxyethylpolystyrenu (Rapp Polymere, číslo katalogu HA 1 400 00), 20 ml, 183 mmol N-methylmorfolinu a 900 ml bezvodého dichlormethanu. Suspenze se zchladí na ledové lázni a pak se v průběhu 5 minut přidá 4-nitrofenylchlormravenčan, rozpuštěný ve 400 ml bezvodého dichlormethanu. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se pryskyřice odfiltruje a promyje se 5x 200 ml bezvodého dichlormethanu. Pryskyřice se pak suší ve vakuu 72 hodin při teplotě 20 °C, čímž se získá 79,6 g produktu.

Příprava 3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)ethyl]piperid-4-yl}-5-fluor-1H-indolu, vázaného na polymer

Do baňky s okrouhlým dnem s objemem 100 ml se vloží 6,6 g, 7,1 mmol 4-nitrofenyloxykarbonyloxyethylpolystyrenu, 2,7 g, 8,1 mmol, 5-fluor-3-(1-terc-butoxykarbonylpiperid-4-yl)-1H-indolu, 6,2 ml, 35,6 mmol diisopropylaminu, 0,87 g, 7,1 mmol 4-dimethylaminopyridinu a 85 ml bezvodého dimethylformamidu. Směs se míchá 20 hodin při teplotě 90 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se pryskyřice odfiltruje a promyje se 3x 25 ml bezvodého dimethylformamidu, 3x 25 ml bezvodého acetonitrilu a 3x 25 ml bezvodého dichlormethanu. Pak se pryskyřice přenesení do skleněného válce s objemem 250 ml s fritou a trojcestným spojením na dně válce. Pak se pryskyřice zpracovává 20 minut působením 80 ml směsi dichlormethanu a kyseliny tri-fluoroctové s obsahem 2 % hmotnostních anisolu a 0,2 % hmotnostních methioninu v poměru 1:1 při použití proudu dusíku k míchání pryskyřice. Míchat je nutno opatrně k vývoji oxidu uhličitěho. Pak se pryskyřice odfiltruje, promyje se 25 ml bezvodého dichlormethanu, 3x 25 ml směsi

dichlormethanu a triethylaminu 1:1 a 3x 25 ml bezvodého dichlormethanu. Pak se pryskyřice přenese do baňky s okrouhlým dnem s objemem 250 ml. Přidá se 70 ml acetonitrilu, 5,2 ml, 30 mmol diisopropylethylaminu a 3,67 g, 14 mmol 2-(2-methansulfonyloxethyl)-1-methyl-4-nitrobenzenu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá na teplotu 70 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se pryskyřice odfiltruje a promyje se 3x 25 ml bezvodého acetonitrilu a 3x 25 ml bezvodého dichlormethanu. Pak se pryskyřice přenese do baňky s okrouhlým dnem s objemem 250 ml a zpracovává se působením 60 ml 0,5M roztoku dihydrátu chloridu cínatého v DMF. Pak se reakční směs míchá ještě 18 hodin při teplotě místnosti. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se 3x 25 ml bezvodého dimethylformamidu, 3x 25 ml bezvodého acetonitrilu a 3x 25 ml bezvodého dichlormethanu. Pak se pryskyřice suší ve vakuu 20 hodin při teplotě 20 °C, čímž se získá 6,3 g výsledné pryskyřice.

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeniny, vázané na polymer.

3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-5-chlor-1H-indol

3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-6-chlor-1H-indol

3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-7-chlor-1H-indol

Příprava výsledných produktů

Příklad 1

1a) 3-(1-{2-[5-(acetylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indolfumarát

Směs 47 g kyseliny (2-methyl-5-nitrofenyl)octové a 62 ml thionylchloridu ve 400 ml dichlormethanu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem a pak se odpaří ve vakuu. 5 g odparku se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a roztok se po kapkách přidá ke směsi 6,0 g 6-chlor-3-(3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl)-1H-indolu a ml triethylaminu ve 250 ml tetrahydrofuranu v průběhu 10 minut při teplotě 0 °C. Směs se odpaří ve vakuu a přidá se 400 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a 400 ml ethylacetátu, čímž se vysráží 3,7 g 6-chlor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-1H-indolu, který se odfiltruje. Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a heptanu v poměru 2:1, čímž se získá ještě 2,2 g 6-chlor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indolu. Směs 5,3 g 6-chlor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-1H-indolu ve 100 ml tetrahydrofuranu a 14,5 g dihydrátu chloridu cínatého ve 150 ml ethanolu se 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem a pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu na objem 100 ml. Přidá se vodný amoniak a organická fáze se odpaří ve vakuu. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se spojí promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu, čímž se získá 5,1 g 6-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-1H-indolu. Tato sloučenina se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a po kapkách se přidá v průběhu 15 minut při teplotě 10 °C k suspenzi 1,5 g lithiualuminimhydridu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se zpracovává běžným způsobem, čímž se získá 7,5 g surového 6-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyrid-4-yl}-1H-indolu, který ještě obsahuje tetrahydrofuran. 4,0 g surového produktu se rozpustí ve 100 ml kyseliny octové, přidá se 400 ml oxidu platiny a výsledná směs se protřepává 6 hodin při teplotě místnosti při tlaku vodíku 0,3 MPa. Pak se směs zfiltruje a přidá se 400 ml vody a pak ještě vodný roztok amoniaku až do alkalického pH. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, organické fáze se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,4 g 6-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-

ethyl]piperid-4-yl)-1H-indolu. Tato látka se rozpustí ve směsi 200 ml tetrahydrofuranu a 1 ml triethylaminu a výsledná směs se zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 0,5 ml acetylchloridu ve 30 ml dichlormethanu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu, ethanolu a triethylaminu v poměru 80:20:4, čímž se získá surový produkt, který se izoluje z ethanolu jako 0,7 g fumarátu s teplotou tání 164 až 166 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,85 až 2,10 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,65 až 3,00 (m, 7H), 3,30 až 3,45 (m, 2H), 6,60 (s, 3H fumarát), 7,00 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 až 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 410 (MH⁺), 259, 247, 176.

Příklad 2

2a) 3-(1-{2-[5-(cyklobutylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indoloxalát

Směs 2,7 g 5-fluor-3-(piperid-4-yl)-1H-indolu v 75 ml dimethylformamidu, 3,7 g 2-(2-bromethyl)-1-methyl-4-nitrobenzenu ve 200 ml butanonu a 9,3 ml triethylaminu se vaří 20 hodin pod zpětným chladičem a výsledná směs se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a triethylaminu v poměru 100:4, čímž se získá 3,6 g 5-fluor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu, který se rozpustí ve 25 ml kyseliny octové a přidá se 75 ml ethanolu a 50 mg oxidu platiny. Výsledná směs se protřepává 3 hodiny při tlaku vodíku 0,3 MPa při teplotě místnosti. Pak se směs ve vakuu odpaří na 50 ml, vlije se do směsi ledu a vody a přidá se vodný roztok amoniaku až do alkalického pH. Vodná fáze se extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu, organické fáze se spojí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu, ethanolu a triethylaminu v poměru 100:4:4, čímž se získá 1,0 g 3-{1-[2-(5-methylfenyl)ethyl]piperid-4-yl}-5-fluor-1H-indolu, který se rozpustí při teplotě 5 °C ve směsi 45 ml tetrahydrofuranu a 1,3 ml triethylaminu a pak se přidá 0,3 g cyklobutankarbonylchloridu v 15 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě 5 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu, ethanolu a triethylaminu v poměru 100:4:4, čímž se získá surový produkt, který se izoluje z ethylacetátu jako 0,7 g bílého krystalického oxalátu s teplotou tání 116 až 125 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75 až 1,85 (m, 1H), 1,85 až 2,05 (m, 3H), 2,05 až 2,25 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,90 až 3,25 (m, 8H), 3,65 (d, 2H), 6,85 až 6,95 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30 až 7,40 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,00 (s, 1H). MS m/z: 434 (MH⁺).

Příklad 3

3a) 3-(1-{2-[5-(acetylamin)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol

100 g, 100 μmol 3-[1-(2-{5-amino-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-5-fluor-1H-indolu, vázaného na polymer, 90 μl triethylaminu a 0,50 ml 0,2M roztoku dimethylaminopyridinu v bezvodém acetonitrilu se smísí v reaktorové trubici. Směs se zchladí na 0 °C a přidá se 0,50 ml 1M roztoku acetylchloridu v bezvodém acetonitrilu. Reakční směs se nechá stát 2 hodiny při teplotě 0 °C. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se 3x 1 ml bezvodého acetonitrilu. Pak se na pryskyřici působí 1 hodinu 1 ml směsí 2 ml 5N roztoku methoxidu sodíku v methanolu, 50 ml methanolu a 50 ml tetrahydrofuranu. Po filtraci se pryskyřice promyje 1 ml methanolu. Filtráty se spojí, nanesou se na sloupec iontoměniče, předem uvedený do rovnovážného stavu (500 mg sloupce SCX, Analytical Instruments, č. kat. 1210-2040), sloupec se promyje 1 ml acetonitrilu a 1 ml methanolu. Pak se k eluci produktu užije 4M roztok amoniaku v methanolu. Odpařením těkavých rozpouštědel se získá 6 mg, 15 μmol produktu ve formě žlutého oleje. LC/MS (m/z) 394 (MH⁺), RT = 1,98, čistota: 88 %.

Následující sloučeniny byly připraveny obdobným způsobem. V případě derivátů močoviny byl použit místo chloridu kyseliny odpovídající karbamoylchlorid. Sloučeniny byly čištěny preparativní HPLC v reverzní fázi v případě, že UV spektrum při 254 nm prokázalo méně než 70% čistotu očekávaného produktu. Výsledný roztok byl pak nanesen na sloupec iontoměniče, předem uvedený do rovnovážného stavu a promytí 1 ml acetonitrilu a 1 ml methanolu. K eluci produktu byl použit 4M roztok amoniaku v methanolu a eluát byl odpařen ve vakuu, čímž byl získán výsledný produkt.

3b) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2,45, čistota: 74 %.

3c) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 502 (MH⁺), RT = 2,51, čistota: 86 %.

3d) 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 2,16, čistota: 97 %.

3e) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 462 (MH⁺), RT = 2,33, čistota: 91 %.

3f) 3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 2,20, čistota: 93 %.

3g) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pivaloylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2,33, čistota: 95 %.

3h) 3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-ethylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 2,48, čistota: 95 %.

3i) 3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 474 (MH⁺), RT = 4,02, čistota: 95 %.

3j) 3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2,41, čistota: 91 %.

3k) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 457 (MH⁺), RT = 1,90, čistota: 80 %.

3l) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-fenylpropanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 484 (MH⁺), RT = 2,47, čistota: 96 %.

5

3m) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 470 (MH⁺), RT = 2,47, čistota: 90 %.

10

3n) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methyl-3-fenylureido)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 501 (MH⁺), RT = 2,51, čistota: 87 %.

15

3o) 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2,30, čistota: 96 %.

20

3p) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2,44, čistota: 93 %.

25

3q) 3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 438 (MH⁺), RT = 2,33, čistota: 96 %.

30

3r) 3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 502 (MH⁺), RT = 2,51, čistota: 93 %.

35

3s) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 2,03, čistota: 88 %.

40

3t) 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 516 (MH⁺), RT = 2,52, čistota: 94 %.

45

3u) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2,58, čistota: 93 %.

50

3v) 3-[1-(2-{5-[(cyklopentylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2,49, čistota: 95 %.

3x) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(morfolin-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 3,27, čistota: 91 %.

5

3y) 3-[1-(2-{5-[3-(4-fluorfenyl)ureido]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 504 (MH⁺), RT = 2,52, čistota: 92 %.

10

3z) 3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 466 (MH⁺), RT = 2,55, čistota: 88 %.

15

3aa) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 2,05, čistota: 96 %.

20

3ab) 3-(1-{2-[5-(4-chlorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 506 (MH⁺), RT = 2,62, čistota: 87 %.

25

3ac) 3-(1-{2-[5-(3-cyklohexylpropanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 2,76, čistota: 95 %.

30

3ad) 3-[1-(2-{5-[(3-fenylpropanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 500 (MH⁺), RT = 2,56, čistota: 91 %.

35

3ae) 3-[1-(2-{5-[(2-fenylethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2,48, čistota: 92 %.

40

3af) 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2,54, čistota: 89 %.

45

3ag) 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol:

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2,26, čistota: 93 %.

50

Příklad 4

4a) 3-[1-(2-{5-[2-(4-fluorfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

5

Směs 2,5 g kyseliny (2-methyl-5-nitrofenyl)octové a 2,1 g 1,1'-karbonyldiimidazolu v 50 ml dimethylformamidu se míchá 15 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 3,0 g 7-chlor-3-(piperid-4-yl)-1H-indolu v 50 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi ledu a vody. Produkt se izoluje filtrací a rozpustí v tetrahydrofuranu. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 4,7 g 7-chlor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)-1-oxoethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu. Směs 16,6 g 7-chlor-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrofenyl)-1-oxoethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a 500 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem a v průběhu 30 minut se přidává 22 ml koncentrované HCl a 11,3 g práškového železa. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 90 minut, pak se za horka zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v tetrahydrofuranu, organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 14,3 g 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-oxoethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu. Suspenze 6,4 g lithiualuminiumhydridu ve 250 ml tetrahydrofuranu se zchladí na 5 °C a pak se přidá směs 16,0 g 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-oxoethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu ve 250 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se vaří 90 minut pod zpětným chladičem, pak se zchladí na 5 °C a reakce se zastaví přidáním vody. Směs se vysuší síranem hořečnatým, ještě 10 minut se míchá, pak se zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 12,4 g 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu. Roztok 1,0 g 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a 0,7 g N-ethyl-diisopropylaminu ve 25 ml tetrahydrofuranu se zchladí na 5 °C a pak se přidá 25 ml roztoku (4-fluorfenyl)acetylchloridu v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vodná fáze se extrahuje tetrahydrofuranem, organické fáze se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu, heptanu a triethylaminu v poměru 70:30:5, čímž se získá 0,81 g produktu.

LC/MS (m/z) 504 (MH⁺), RT = 2,45, čistota: 62 %.

35 obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeniny.

4b) 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

40 z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a (4-methoxyfenyl)acetylchloridu.

LC/MS (m/z) 516 (MH⁺), RT = 2,35, čistota: 61 %.

45 4c) 3-[1-(2-{5-[(cyklobutylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a cyklobutan-karbonylchloridu.

50

LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 2,19, čistota: 62%.

4d) 3-(1-{2-[5-(benzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol

z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a benzoylchloridu.

5

LC/MS (m/z) 472 (MH⁺), RT = 2,47, čistota: 94%.

4e) 3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol

10 z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a 4-fluorbenzoylchloridu.

LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 2,40, čistota: 74%.

15 4f) 3-(1-{2-[5-(4-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol

z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a 4-methoxybenzoylchloridu.

20

LC/MS (m/z) 502 (MH⁺), RT = 2,39, čistota: 85%.

4g) 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-3-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

25

z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a nikotinoylchloridu.

LC/MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 1,85, čistota: 75%.

30

4h) 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-4-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

35 z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a isonikotinoylchloridu.

LC/MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 1,84, čistota: 80%.

40 4i) 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-2-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a thiofen-2-karbonylchloridu.

45 LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2,43, čistota: 95%.

4j) 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-3-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol

50 z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a thiofen-3-karbonylchloridu.

LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2,31, čistota: 77%.

4k) 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol

5 z 7-chlor-3-{1-[2-(5-amino-2-methylfenyl)-1-ethyl]piperid-4-yl}-1H-indolu a [1,2,3]thiadiazol-5-karbonylchloridu.

LC/MS (m/z) 480 (MH⁺), RT = 2,24, čistota: 69%.

Farmakologické zkoušky

10

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny běžným farmakologickým zkouškám následujícím způsobem:

Inhibice vazby [³H]YM-09151-2 na lidské receptory dopaminu D₄

15

Tímto způsobem se stanoví in vitro inhibice vazby [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) na membrány lidských klonovaných dopaminových receptorů D_{4.2}, k jejichž expresi dochází v buňkách CHO, působením sloučenin podle vynálezu. Metoda byla modifikována NEN Life Science Products, Inc., certifikát PC2533-10/96. V následující tabulce 1 jsou shrnuty výsledky provedených zkoušek.

20

Tabulka 1. Inhibice vazby v % při 50 nM.

Sloučenina	% inhibice	Sloučenina	% inhibice	Sloučenina	% inhibice
3a	83	3q	97	3ag	95
3b	86	3r	88	4a	23 ^a
3c	68	3s	92	4b	16 ^a
3d	89	3t	75	4c	5 ^a
3e	89	3u	86	4d	48
3f	96	3v	95	4e	44
3g	86	3x	90	4f	48
3h	83	3y	83	4g	6 ^a
3j	90	3z	91	4h	73
3k	91	3aa	96	4i	85
3l	74	3ab	79	4j	48
3m	81	3ac	97	4k	67
3n	76	3ad	83		
3o	99	3ae	89		
3p	92	3af	90		

^a znamená hodnotu IC₅₀

25

Bylo prokázáno, že indolové deriváty podle vynálezu účinně vyvolávají inhibici vazby triciovaného YM-09151-2 na receptory dopaminu D₄.

Sloučeniny byly také podrobeny funkčním zkouškám podle publikace Gazi a další, Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613-629. Při těchto testech bylo prokázáno, že sloučeniny mají částečně agonistický nebo antagonistický účinek na dopaminových receptorech D₄.

30

Indolové deriváty podle vynálezu byly podrobeny také následujícím zkouškám:

Inhibice vazby [^3H]spiperonu na receptory D_2

5

Sloučeniny byly podrobeny zkouškám na afinitu pro receptor dopaminu D_2 tak, že byla stanovena schopnost těchto látek vyvolat inhibici vazby [^3H]spiperonu na receptory D_2 podle publikace Hyttel a další, J. Neurochem. 1985, 44, 1615.

10 Inhibice příjmu [^3H]serotoninu do neporušených synaptosomů krysího mozku

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny zkouškám na inhibici zpětného příjmu serotoninu tak, že byla měřena jejich schopnost vyvolat inhibici příjmu [^3H]serotoninu do neporušených synaptosomů krysího mozku in vitro. Zkoušky byly provedeny podle publikace Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13.

15

Inhibice vazby [^3H]ketanserinu na receptory $5\text{-HT}_{2\text{A}}$

Sloučeniny byly podrobeny zkouškám na svou afinitu k receptorům $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ tak, že byla stanovena jejich schopnost vyvolat inhibici vazby [^3H]ketanserinu (0,50 nM) na membrány v mozkové kůře krysího mozku in vitro. Zkouška byla provedena podle publikace Sánchez a další, Drug. Dev. Res. 1991, 22, 239–250.

20

Účinnost na receptorech $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ při stanovení fluorometrií

25

Byla zkoumána schopnost sloučenin podle vynálezu vyvolat účinek na receptorech $5\text{-HT}_{2\text{C}}$, k jejichž expresi dochází v buňkách CHO, ke stanovení bylo použito fluorometrické zařízení (FLIPR). Tato zkouška byla prováděna podle instrukcí Molecular Devices a byl použit zkušební balíček FLIPR Calcium Assay Kit, zkouška byla modifikována podle publikace Porter a další, Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 13.

30

Bylo prokázáno, že indolové deriváty podle vynálezu nemají podstatnou afinitu nebo mají jen slabou afinitu pro receptor dopaminu D_2 . Bylo rovněž prokázáno, že řada uvedených látek má afinitu pro receptory $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ a vyvolává účinnou inhibici zpětného příjmu serotoninu.

35

Ze svrchu uvedených výsledků je zřejmé, že indolové deriváty podle vynálezu jsou vhodnými látkami pro léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie, dalších psychóz, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy a obsesivních nutkavých poruch, dále deprese, vedlejších účinků, vyvolaných běžnými antipsychotickými látkami a migrény, mimoto je možno sloučeniny použít ke zlepšení kvality spánku. Zvláště vhodné jsou popsane

40

látky k léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie bez vyvolání extrapyramidových vedlejších účinků.

45 Příklady lékových forem

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit běžnými postupy.

50

Například tablety je možno připravit tak, že se účinná látka smísí s běžnými pomocnými látkami a/nebo ředidly a výsledná směs se lisuje na běžném tabletovacím stroji. Jako příklady pomocných látek nebo ředidel je možno uvést kukuřičný škrob, bramborový škrob, mastek, stearan hořečnatý, želatinu, laktózu, gumy a podobně. Je však možno použít ještě další pomocné látky nebo přísady, které se běžně v oboru užívají, například barviva, látky pro úpravu chuti, konzervační prostředky a podobně za předpokladu, že jsou kompatibilní s účinnými látkami.

55

Roztoky pro injekční podání je možno připravit tak, že se účinná látka rozpustí spolu s případnými přísadami v části rozpouštědla pro injekční podání, s výhodou ve sterilní vodě, roztok se upraví na požadovaný objem, pak se sterilizuje a plní do vhodných ampulí nebo lahviček. Je možno přidávat jakékoliv běžně užívané přísady, například látky pro úpravu osmotického tlaku, konzervační prostředky, antioxidační látky a podobně.

Dále budou uvedeny příklady typických lékových forem farmaceutického prostředku podle vynálezu.

1) Tablety s obsahem 5,0 mg účinné látky, přepočítáno na volnou látku

účinná látka	5,0 mg
laktóza	50 mg
kukuřičný škrob	30 mg
hydroxypropylcelulóza	2,4 mg
mikrokrytalická celulóza	19,2 mg
sodná sůl zesítné karmelózy typ A	2,4 mg
stearan hořečnatý	0,84 mg

2) Tablety s obsahem 0,5 mg účinné látky, přepočítáno na volnou látku

účinná látka	0,5 mg
laktóza	46,9 mg
kukuřičný škrob	23,5 mg
polyvinylpyrrolidon	1,8 mg
mikrokrytalická celulóza	14,4 mg
sodná sůl zesítné karmelózy typ A	1,8 mg
stearan hořečnatý	0,63 mg

3) Sirup obsahuje v 1 ml následující složky

účinná látka	25 mg
sorbitol	500 mg
hydroxypropylcelulóza	15 mg
glycerol	50 mg
methylparaben	1 mg
propylparaben	0,1 mg
ethanol	0,005 ml
chut'ová přísada	0,05 mg
sodná sůl sacharinu	0,5 mg
voda	do 1 ml

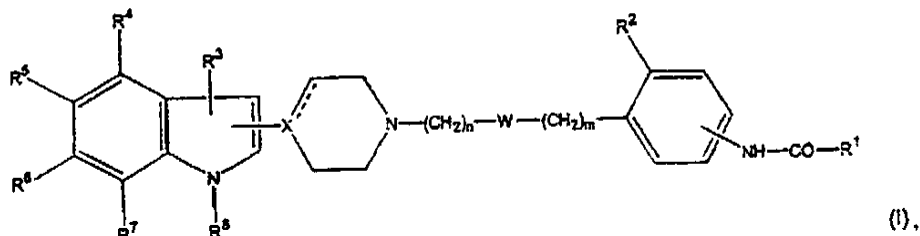
4) Injekční roztok obsahuje v 1 ml následující složky

účinná látka	0,5 mg
sorbitol	5,1 mg
kyselina octová	0,05 mg
sodná sůl sacharinu	0,5 mg
voda	do 1 ml

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Indolové deriváty obecného vzorce I



kde

10 R^1 znamená C1–C6alkyl, C3–C8cykloalkyl, aryl, arylC1–C6alkyl, pyridyl nebo thionyl, přičemž arylové skupiny mohou být substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, C1–C6alkyl a C1–C6alkoxyskupina, nebo R^1 znamená skupinu $-NR'R''$, kde

15 R' a R'' se nezávisle volí ze skupiny C1–C6alkyl a aryl,

W znamená chemickou vazbu,

$n + m = 2$,

20

X znamená CH a přerušovaná čára, vycházející z X znamená žádnou vazbu v případě, že X znamená CH, indol je vázán na X v poloze 3 indolu,

R^2 znamená C1–C6alkyl,

25

R^3 – R^7 se volí ze skupiny atom vodíku a atom halogenu,

R^8 znamená atom vodíku,

30

jakož i farmaceuticky přijatelné adiční soli těchto derivátů s kyselinami.

2. Indolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R^2 znamená methyl.

3. Indolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž skupina $-NH-CO-R^1$ je vázána na fenylovou skupinu v poloze para vzhledem k poloze skupiny R^2 .

35

4. Indolové deriváty podle nároku 1 ze skupiny

3-(1-{2-[5-(acetylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,

40

3-(1-{2-[5-(cyklobutylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

3-(1-{2-[5-(acetylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,

45

- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pivaloylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-fenylpropanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(3-methyl-3-fenylureido)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(thiofen-2-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(isobutanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(3-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(pyrid-3-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(cyklopentylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(morfolin-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-6-fluor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[3-(4-fluorfenyl)ureido]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-6-fluor-1H-indol,

- 3-(1-{2-[5-(hexanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(4-chlorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(3-cyklohexylpropanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-5-fluor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(3-fenylpropanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(2-fenylethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[2-methyl-5-(4-methylbenzoylamino)fenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(cyklopropylmethanoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-fluorfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-methoxyfenyl)ethanoylamino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{5-[(cyklobutylmethanoyl)amino]-2-methylfenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(benzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(4-fluorbenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-(1-{2-[5-(4-methoxybenzoylamino)-2-methylfenyl]ethyl}piperid-4-yl)-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-3-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(pyrid-4-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-2-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(thiofen-3-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,
- 3-[1-(2-{2-methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]fenyl}ethyl)piperid-4-yl]-7-chlor-1H-indol,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

5. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje indolový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4 spolu s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosičů nebo ředidel.

6. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení pozitivních a negativních příznaků schizofrenie, jiných psychóz, úzkostných poruch, jako generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, obsesivní nutkavé poruchy, deprese, agresivních reakcí, vedlejších účinků běžných antipsychotických látek, migrény, kognitivních poruch, ADHD a pro zlepšení kvality spánku.