



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340060

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

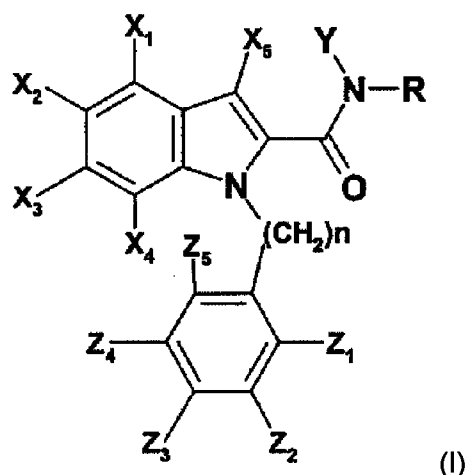
A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20071198	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.08.02 PCT/FR2005/002014
(22)	Inng.dag	2007.03.02	(85)	Videreføringsdag	2007.03.02
(24)	Løpedag	2005.08.02	(30)	Prioritet	2004.08.05, FR, 04 08652
(41)	Alm.tilgj	2007.03.02			
(45)	Meddelt	2017.03.06			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, FR-75013 PARIS, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Yannick Evanno, 5, domaine des Aulnes, FR-78830 BULLION, Frankrike Laurent Dubois, 132, avenue de la Résistance, FR-92350 LE PLESSIS-ROBINSON, Frankrike Luc Even, 77, rue Lecourbe, FR-75015 PARIS, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	N-(1H-indolyl)-1H-indol-2-karboksamidderivater, deres fremstilling og terapeutiske anvendelse			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03/049702 A2			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet forbindelser av generell formel (I):
hvor $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og Z_5 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 fluoroalkoksy, cyano, $C(=O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1 - C_6 tioalkyl, $-S(O)-(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)alkyl$, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ eller arylgruppe; X_5 betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 fluoroalkylgruppe; R betyr en eventuelt substituert 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe; Y betyr et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe; n er lik 0, 1, 2 eller 3; R_1 og R_2 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, $(C_3-C_7)cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl$ - eller arylgruppe; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepin, morfolin, tiomorfolin, piperazin eller homopiperazingruppe, idet denne gruppen eventuelt er substituert med en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, $(C_3-C_7)cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl$ - eller arylgruppe; R_3 og R_4 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl- eller arylgruppe; R_5 betyr en C_1 - C_6 alkyl- eller arylgruppe; i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller solvatform. Det er videre beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene og deres anvendelse i terapeutiske midler.



(I)

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser avledet fra *N*-(1*H*-indolyl)-1*H*-indol-2-karboksamider som viser en *in vitro* og *in vivo* antagonistaktivitet for reseptorer av TRPV1 (eller VR1) typen. U

- 5 Forbindelser beskrevet i dokumentet WO-A-03049702 for anvendelse ved behandling av sykdommer hvori reseptorer av VR1 type er involvert er allerede kjent.

10 Det eksisterer fremdeles et behov for å finne og utvikle produkter som viser en god *in vivo* aktivitet.

Oppfinnelsen møter dette behovet ved å tilveiebringe nye forbindelser som viser en *in vitro* og *in vivo* antagonistaktivitet for reseptorer av VR1 type.

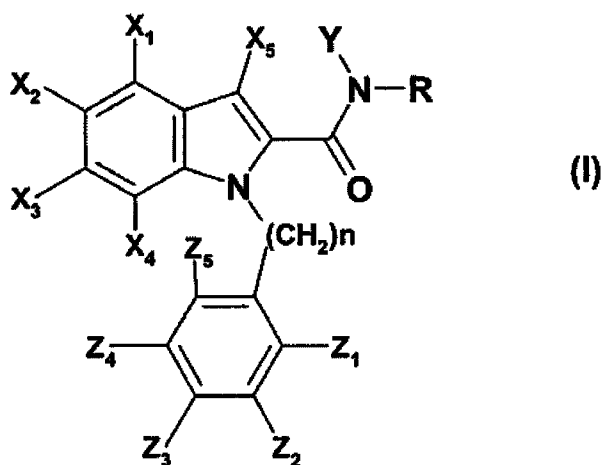
- 15 En første gjenstand for oppfinnelsen er forbindelsen tilsvarende den generelle formel (I) nedenfor.

En annen gjenstand for oppfinnelsen er fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene av generell formel (I).

20

En annen gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av forbindelsene av generell formel (I), spesielt i medikamenter eller farmasøytiske preparater.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen tilsvarende den generelle formel (I):



25

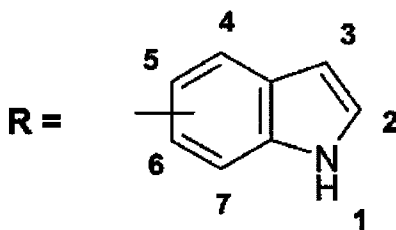
hvor

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og Z_5 uavhengig av hverandre betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 fluoroalkoksy, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1 -
 5 C_6 tioalkyl, $-S(O)-(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)alkyl$, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ eller arylgruppe;

X_5 representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 fluoroalkylgruppe;

10

R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,



15

idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere grupper valgt fra C_1 - C_6 alkyl og C_1 - C_6 fluoroalkylgrupper;

idet R eventuelt er substituert i 4, 5, 6 og/eller 7 stillingen med en eller flere
 20 grupper valgt fra halogenatomer eller C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoksy eller C_1 - C_6 fluoroalkoksygrupper;

Y betyr et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe;

25 n er lik 0, 1, 2 eller 3;

R_1 og R_2 uavhengig av hverandre betyr et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, $(C_3-C_7)cykloalkyl(C_1-C_3)alkyl$ - eller arylgruppe; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenomet som bærer dem, en azetidin, pyrrolidin,
 30 piperidin, azepin, morfolin, tiomorfolin, piperazin eller homopiperazingruppe, idet denne gruppen eventuelt er substituert med en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl,

(C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkyl- eller arylgruppe;

R₃ og R₄ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe;

5

R₅ betyr en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe.

I forbindelse med foreliggende oppfinnelse gjelder følgende:

- 10 - C_t-C_z, hvor t og z kan anta verdiene fra 1 til 6, forstås å bety en karbonkjede som kan inneholde fra t til z karbonatomer, for eksempel forstås C₁-C₃ å bety en karbonkjede som kan inneholde fra 1 til 3 karbonatomer;
- en alkyl forstås å bety en mettet, lineær eller forgrenet, alifatisk gruppe.
15 Eksempelvis kan nevnes metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl eller pentylgrupper, og lignende;
- en cykloalkyl forstås å bety en cyklisk karbongruppe. Eksempelvis kan nevnes syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksylgruppene, og lignende;
- 20 - en fluoroalkyl forstås å bety en alkylgruppe hvor et eller flere hydrogenatomer er substituert med et fluoratom;
- en alkoksy forstås å bety en -O-alkylrest hvor alkylgruppen er som definert
25 ovenfor;
- en fluoroalkoksy forstås å bety en alkoksygruppe hvor et eller flere hydrogenatomer er substituert med et fluoratom;
- 30 - en tioalkyl forstås å bety en -S-alkylrest hvor alkylgruppen er som definert ovenfor;
- en aryl forstås å bety en cyklisk aromatisk gruppe omfattende mellom 6 og 10 karbonatomer. Eksempelvis kan nevnes arylgrupper, fenyl- eller naftylgrupper;
- 35 - et halogenatom forstås å bety fluor, klor, brom eller jod.

Forbindelsene av formel (I) kan eksistere i form av baser eller av addisjonssalter med syrer. Slike addisjonssalter utgjør del av oppfinnelsen.

Disse saltene fremstilles fordelaktig med farmasøytisk akseptable syrer, men
 5 saltene av andre syrer som anvendes, for eksempel ved rensingen eller isoleringen av forbindelsene av formel (I) utgjør også en del av oppfinnelsen.

Forbindelsene av generelle formel (I) kan eksistere i form av hydrater eller av solvater, nemlig i form av kombinasjoner eller assosiasjoner med et eller flere
 10 molekyler av vann eller med et oppløsningsmiddel. Slike hydrater og solvater utgjør også del av oppfinnelsen.

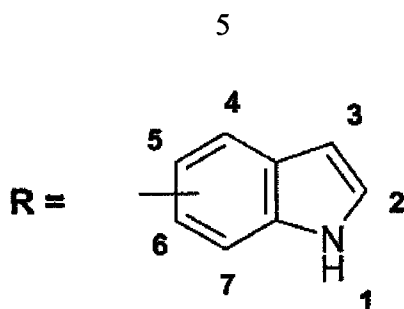
Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en første undergruppe av forbindelser av forbindelsene i hvilke:

15

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og Z_5 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen- eller halogenatom, nærmere bestemt fluor, brom eller klor, en C_1 - C_6 alkylgruppe, nærmere bestemt en metyl, propyl, isopropyl, sec-butyl, tert-butyl eller pentyl, en C_3 - C_7 cykloalkylgruppe, nærmere bestemt en cyklopentyl eller cykloheksyl, en
 20 C_1 - C_6 fluoroalkylgruppe, nærmere bestemt en CF_3 , en C_1 - C_6 alkoksygruppe, nærmere bestemt metoksy eller etoksy, en C_1 - C_6 fluoroalkoksygruppe, nærmere bestemt en OCF_3 , en nitrogruppe, en NR_1R_2 gruppe, en C_1 - C_6 tioalkylgruppe, nærmere bestemt en tiometyl, en $-S(O)-(C_1-C_6)$ alkylgruppe, en $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ alkylgruppe, nærmere bestemt en $-S(O)_2-CH_3$, eller en arylgruppe, nærmere
 25 bestemt fenyl; og/eller

X_5 betyr et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe, nærmere bestemt en metyl; og/eller

30 R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere C₁-
 5 C₆ alkylgrupper, nærmere bestemt metyl eller isopropyl grupper; og/eller

Y betyr et hydrogenatom; og/eller

n er lik 0, 1, 2 eller 3;

10

R₁ og R₂ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom.

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en
 andre undergrupper av forbindelser av forbindelsene hvori:

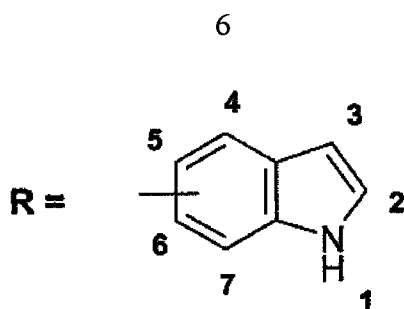
15

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ og Z₅ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen-
 eller halogenatom, nærmere bestemt fluor, brom eller klor, en C₁-C₆ alkylgruppe,
 nærmere bestemt en metyl, en propyl, en isopropyl, en sec-butyl, en tert-butyl eller
 en pentyl, en C₃-C₇ cykloalkylgruppe, nærmere bestemt en cyklopentyl eller en
 20 cykloheksyl, en C₁-C₆ fluoroalkylgruppe, nærmere bestemt en CF₃, en
 C₁-C₆ alkoksygruppe, nærmere bestemt en metoksy eller en etoksy, en C₁-
 C₆ fluoroalkoksygruppe, nærmere bestemt en OCF₃, en nitrogruppe, en C₁-
 C₆ tioalkylgruppe, nærmere bestemt en tiometyl, en -S(O)-(C₁-C₆)alkylgruppe, en
 -S(O)₂-(C₁-C₆)alkylgruppe, nærmere bestemt en -S(O)₂-CH₃, eller en arylgruppe,
 25 nærmere bestemt fenyl; og/eller

X₅ representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe, nærmere bestemt en
 metyl; og/eller

30

R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere C₁-
 5 C₆ alkylgrupper, nærmere bestemt metylgrupper; og/eller

Y betyr et hydrogenatom; og/eller

n er lik 0, 1, 2 eller 3.

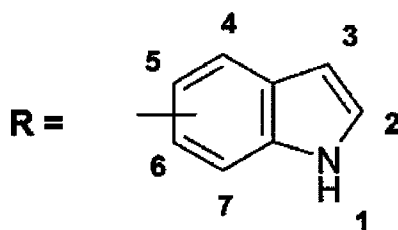
10

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en
 undergruppe av forbindelser av forbindelsene hvori:

15 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ og Z₅ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen-
 eller halogenatom eller en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl,
 C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ fluoroalkoksy, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-
 C₆ tioalkyl, -S(O)-(C₁-C₆)alkyl, -S(O)₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄,
 NR₃SO₂R₅ eller arylgruppe;

20 X₅ betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en C₁-C₆ alkyl eller C₁-C₆
 fluoroalkylgruppe;

R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,



25

idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere grupper

valgt fra C₁-C₆ alkyl og C₁-C₆ fluoroalkylgrupper;

idet R eventuelt er substituert i 4, 5, 6 og/eller 7 stillingen med en eller flere grupper valgt fra halogenatomer eller C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoksy eller C₁-C₆ fluoroalkoksygrupper;

Y betyr et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe;

n er lik 0, 1, 2 eller 3;

R₁ og R₂ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkyl- eller arylgruppe; eller R₁ og R₂ danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepin, morfolin, tiomorfolin, piperazin eller homopiperazingruppe, idet denne gruppen eventuelt er substituert med en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkyl- eller arylgruppe;

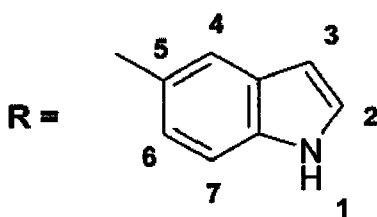
R₃ og R₄ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe;

R₅ betyr en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe;

under den betingelsen at, når Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ og Z₅ samtidig betyr hydrogenatomer, så er lik 2 eller 3.

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen betyr en fjerde undergruppe av forbindelser av forbindelsene hvori:

R betyr en indol-5-yl gruppe



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere grupper valgt fra C₁-C₆ alkyl og C₁-C₆ fluoroalkylgrupper;

5

idet R eventuelt er substituert i 4, 5, 6 og/eller 7 stillingen med en eller flere grupper valgt fra halogenatomer eller C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoksy eller C₁-C₆ fluoroalkoksygrupper;

10 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i generelle formel (I) ovenfor eller som definert i første, andre eller tredje undergruppe ovenfor.

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en
15 femte undergruppe av forbindelser av forbindelsene hvori:

X₂ og/eller X₃ er forskjellig fra et hydrogenatom;

20 X₁, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i generelle formel (I) ovenfor eller som definert i første, andre, tredje eller fjerde undergruppe ovenfor.

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en
sjette undergruppe av forbindelser av forbindelsene hvori:

25

X₅ betyr hydrogenatomet:

30 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i generelle formel (I) ovenfor eller som definert i første, andre, tredje, fjerde eller fremte undergruppe ovenfor.

Blant forbindelsene av formel (I) som er gjenstand for oppfinnelsen utgjøres en
syvende undergruppe av forbindelser av forbindelsene hvori:

35 Y betyr et hydrogenatom;

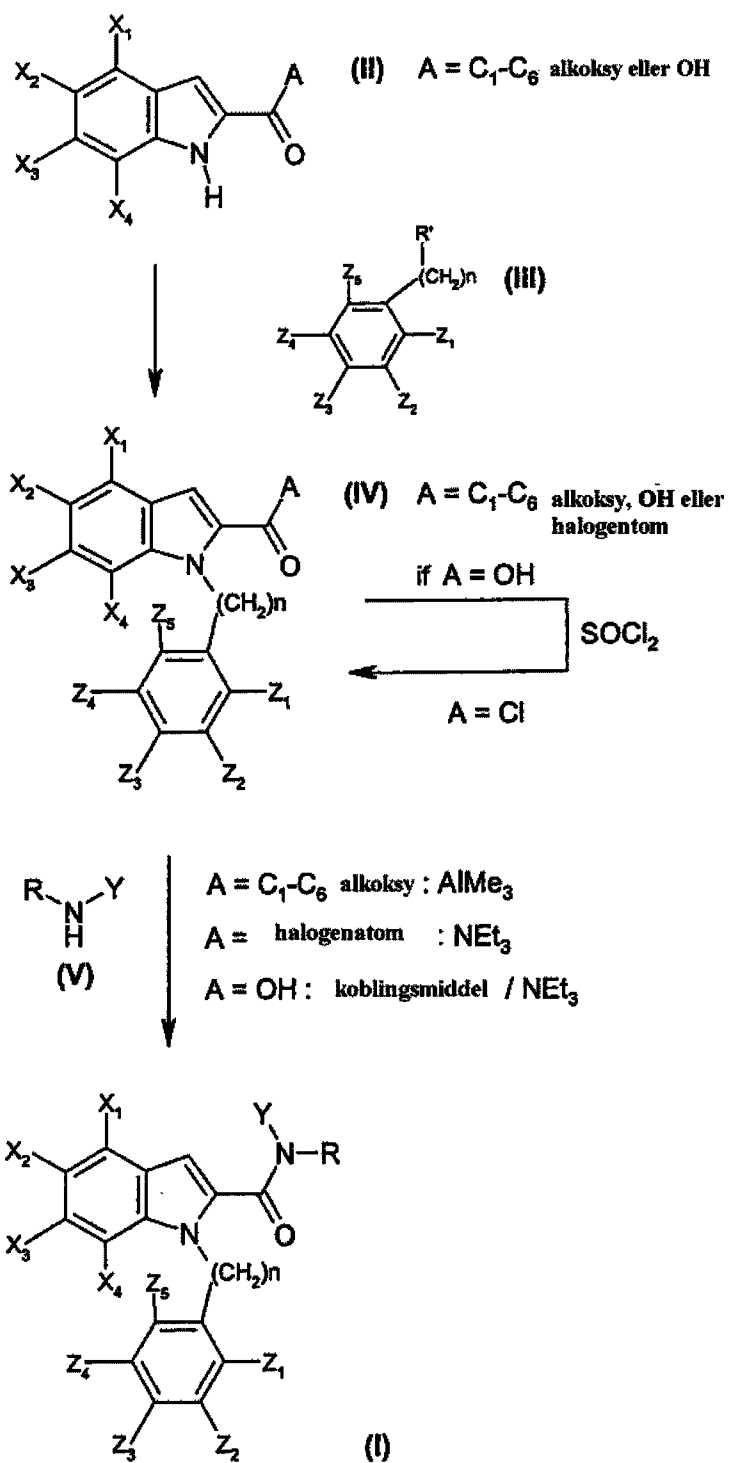
X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, n, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i

generelle formel (I) ovenfor eller som definert i første, andre, tredje, fjerde, femte eller sjette undergruppe ovenfor.

Ifølge oppfinnelsen kan forbindelsene av generell formel (I) fremstilles ved

5 fremgangsmåten vist i det følgende skjema 1.

SKJEMA 1



I henhold til skjema 1 kan forbindelsene av generell formel (IV) oppnås ved omsetning av en forbindelse av generell formel (II), hvori X_1, X_2, X_3, X_4

og X_5 er som definert i generell formel (I) ovenfor og A betyr en C_1 - C_6 alkoksy eller hydroksylgruppe, med en forbindelse av generell formel (III), hvori Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 og n er som definert i den generelle formel (I) ovenfor og R' betyr et brom- eller jodatome, en tosylatgruppe eller en hvilken som helst annen ekvivalent gruppe.

Når $n = 1, 2$ eller 3 , kan forbindelsen av generell formel (III) være et alkylhalogenid, så som et benzylbromid ($n = 1$: Kolasa T., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, 5, (3) 507) eller et fenetyljodid ($n = 2$: Abramovitch R., *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (1), 1), og reaksjonen kan utføres i nærvær av en base, så som natriumhydrid eller kaliumkarbonat, i et polart oppløsningsmiddel, så som dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller aceton.

Når $n = 0$, er forbindelsen av generell formel (III) et aryljodid eller bromid og reaksjonen kan utføres ved en temperatur på mellom 80°C og 250°C i nærvær av en Copper-basert katalysator, så som kobberbromid eller kobberoksid, og en base, så som kaliumkarbonat (Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43 (8), 1281). Det er også mulig å anvende mildere betingelser, som beskrevet i S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11684.

Alternativt kan forbindelsene av generelle formel (IV) hvori $n = 0$ oppnås ved omsetning av forbindelsen av generell formel (II) med en forbindelse av generell formel (III) av borsyretype ($n = 0$, $R' = B(OH)_2$) i nærvær av en base, så som trietylamin eller pyridin, og av kobberdiacetat, analogt fremgangsmåtene beskrevet i W.W.K.R. Mederski, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12757.

Forbindelsene av generell formel (II) er kommersielt tilgjengelige eller fremstilles i henhold til tallrike fremgangsmåter beskrevet i litteraturen (D. Knittel, *Synthesis*, **1985**, 2, 186, og T.M. Williams, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (9), 1291, for eksempel).

I tilfelle indolene av generell formel (IV) hvori A betyr en C_1 - C_6 alkoksygruppe oppnås forbindelsene av generell formel (I) ved omsetning av en forbindelse av generell formel (IV) som oppnådd ovenfor med et amid av forbindelsen av generell formel (V), hvori R og Y er som definert i den generelle formelen (I) ovenfor, ved tilbakeløp av et oppløsningsmiddel, så som toluen. Amidet av forbindelsen av generell formel (V) er fremstilt ved forutgående omsetning av trimetylaluminium med aminoindolene av generell formel (V).

I tilfellet med indolene av generell formel (IV) hvori A betyr en hydroksylgruppe kan den karboksylsyre funksjonelle gruppen omdannes på forhånd til et syrehalogenid, så som et syreklorid, ved virkningen av tionylklorid ved tilbakeløp
 5 av et oppløsningsmiddel, så som diklormetan eller diklorethan. Forbindelsen av generell formel (I) oppnås deretter ved omsetning av forbindelsen av generell formel (IV), hvori A betyr et kloratom, med amino-indol av generell formel (IV) i nærvær av en base, så som trietylamin.

10 Alternativt kan indol av generell formel (IV) hvori A betyr en hydroksylgruppe koples til aminoindolet av generell formel (V) i nærvær av et koplingsmiddel, så som et dialkylkarbodiimid, (benzotriazol-1-yloksy)tripyrrolidinofosfonium heksafluorofosfat, dietylcyanofosfonat eller et hvilket som helst annet koplingsmiddel som er kjente for fagmannen, i nærvær av en base, så som
 15 trietylamine, i et oppløsningsmiddel, så som dimetylformamid.

Aminoindolene av generell formel (V) fremstilles i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen, så som i I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (8), 1104 (Y = H), I.T. Forbes, WO9205170 (Y = alkyl).

20

Forbindelsene av formlene (II), (III) og (V) og de andre reaktantene i skjema 1, når deres fremstillingsfremgangsmåte ikke er beskrevet, er kommersielt tilgjengelige eller er beskrevet i litteraturen eller kan forøvrig fremstilles i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet deri eller som er kjente for fagmannen.

25

Forbindelsene av generelle formler (II), (IV) og (I) hvori X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 og/eller Z_5 betyr en cyanogruppe eller en aryl kan oppnås ved en koplingsreaksjon, katalysert ved hjelp av et metall, så som palladium, utført på de tilsvarende forbindelsene av generelle formler (II), (IV) eller (I) hvori X_1 , X_2 , X_3 ,
 30 X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 og/eller Z_5 betyr et bromatom.

Forbindelsene av generelle formler (II), (IV) og (I) hvori X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 og/eller Z_5 betyr en $C(O)NR_1R_2$ gruppe kan oppnås fra de tilsvarende forbindelsene av generelle formler (II), (IV) eller (I) hvori X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 ,
 35 Z_2 , Z_3 , Z_4 og/eller Z_5 betyr betyr en cyanogruppe i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen eller som er kjente for fagmannen.

Forbindelsene av generelle formler (II), (IV) og (I) hvori $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og/eller Z_5 betyr en $S(O)$ -alkyl eller $S(O)_2$ -alkylgruppe kan oppnås ved oksidasjon av de tilsvarende forbindelsene av generelle formler (II), (IV) eller (I) hvori $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og/eller Z_5 betyr en C_1 - C_6 tioalkylgruppe i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen eller som er kjente for fagmannen.

Forbindelsene av generelle formler (II), (IV) og (I) hvori $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og/eller Z_5 betyr en NR_1R_2, NR_3COR_4 eller $NR_3SO_2R_4$ gruppe kan oppnås fra de tilsvarende forbindelsene av generelle formler (II), (IV) eller (I) hvori $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og/eller Z_5 betyr en nitrogruppe, for eksempel ved reduksjon og deretter acylering eller sulfonylering, i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen eller som er kjente for fagmannen.

Forbindelsene av generelle formler (II), (IV) og (I) hvori $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og/eller Z_5 betyr en $SO_2NR_1R_2$ gruppe kan oppnås ved en fremgangsmåte analog den beskrevet i *Pharmazie*, 1990, 45, 346, eller i henhold til fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen eller som er kjente for fagmannen.

De følgende eksemplene beskriver fremstillingen av noen forbindelser ifølge oppfinnelsen. Disse eksemplene er ikke begrensende og illustrerer bare foreliggende oppfinnelse. Nummerne på forbindelsene som er eksemplifisert refererer til de angitt i tabell 1. Elementmikroanalysene, LC-MS (væskeskromatografi koplet med massespektrometri) analyser og IR og NMR spektrene bekrefter strukturene av de oppnådde forbindelsene.

Med mindre annet er angitt er alle kjemiske reaktanter anvendt i eksemplene kommersielt tilgjengelige.

Eksempel 1 (Forbindelse nr. 1)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksamid

5 1.1 Etyl 1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat

En suspensjon av 0,492 g (2,6 mmol) etyl 1*H*-indol-2-karboksylat, 0,683 g (2,86 mmol) 3-trifluorometylbenzylbromid og 0,898 g (6,5 mmol) kaliumkarbonat i 50 ml dimetylformamid omrøres ved 60°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen
 10 avkjøles og helles i en blanding av iskaldt vann og etylacetat. Etter sedimentering separeres den organiske fasen og vaskes deretter med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. 0,8 g av en olje oppnås, denne oljen anvendes som den foreligger i det
 15 etterfølgende trinnet.

1.2 *N*-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksamid (Forbindelse nr. 1)

20 En oppløsning av 0,231 g (1,58 mmol) 1-metyl-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (8), 1104) i 15 ml toluen tilsettes dråpevis ved 0°C til en oppløsning av 0,93 ml (1,87 mmol) trimetylaluminium (2M i toluen) i 6 ml toluen. Etter omrøring i 15 minutter tilsettes 0,5 g (1,44 mmol) etyl 1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat, oppnådd i trinn 1.1. Blandingen
 25 oppvarmes til 50°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres deretter ved tilsetning av 10 ml vann og den opptas deretter i 100 ml etylacetat. Den organiske fasen vaskes med 100 ml 1N saltsyre, med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk.
 30 Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet elueringen utføres med en blanding av cykloheksan og diklormetan, og deretter omkrystalliseres det fra isopropanol. Derved oppnås 0,33 g produkt.

Smeltepunkt: 189-190°C

35

¹H NMR (d₆-DMSO): δ (ppm): 3.75 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

Eksempel 2 (Forbindelse nr. 2)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-5-metoksy-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-
 5 karboksamid

2.1 Etyl 5-metoksy-1*H*-indol-2-karboksylat

1,91 ml (26,15 mmol) tionylklorid tilsettes dråpevis under omrøring ved 0°C til en
 10 oppløsning av 1 g (5,23 mmol) 5-metoksy-1*H*-indol-2-karboksytsyre i 52 ml
 etanol. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved tilbakeløp i 2 timer og den avkjøles
 deretter og konsentreres under redusert trykk. Resten opptas i 100 ml etylacetat og
 denne oppløsningen vaskes med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en
 mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og
 15 filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. Det oppnås 1,2 g
 produkt, hvilket produkt anvendes som det foreligger i det etterfølgende trinnet.

2.2 Etyl 5-metoksy-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat

20 En oppløsning av 1,2 g (5,47 mmol) etyl 5-metoksy-1*H*-indol-2-karboksylat,
 oppnådd i trinn 2,1, i 50 ml dimetylformamid tilsettes dråpevis til en suspensjon av
 0,306 g natriumhydrid i 10 ml dimetylformamid. Blandingen omrøres ved
 romtemperatur i 1 time, deretter tilsettes 1,01 ml (6,57 mmol) 3-
 trifluorometylbenzylbromid og omrøring opprettholdes i ytterligere 4 timer.
 25 Reaksjonsblandingen helles på 200 ml iskaldt vann og 100 ml etylacetat. Etter
 sedimentering separeres den organiske fasen og deretter vaskes den med tre ganger
 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning.
 Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres
 filtratet under redusert trykk. Det oppnås 2 g produkt, hvilket produkt anvendes
 30 som det foreligger i det etterfølgende trinnet.

2.3 N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-5-metoksy-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-
indol-2-karboksamid (Forbindelse nr. 2)

35 En oppløsning av 0,278 g (1,91 mmol) 1-metyl-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, *J.*
Med. Chem., **1993**, 36 (8), 1104) i 15 ml toluen tilsettes dråpevis ved 0°C til en
 oppløsning av 1,59 ml (3,18 mmol) trimetylaluminium (2M i toluen) i 10 ml

toluen. Etter omrøring i 15 minutter tilsettes 0,6 g (1.59 mmol) etyl 5-metoksy-1-(3-trifluorometylbenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat oppnådd i trinn 2.2. Blandingen oppvarmes til 50°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres ved tilsetning av 10 ml vann og den opptas deretter i 100 ml etylacetat. Den organiske fasen vaskes
 5 med 100 ml 1N saltsyre, med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. Det resulterende produktet renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet elueringen utføres med en blanding av cykloheksan og etylacetat, og deretter omkrystalliseres det fra
 10 isopropanol. Det oppnås 0,55 g produkt.

Smeltepunkt: 176-177°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ (ppm): 3.8 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 6.49 (d, 1H),
 15 7.2 (m, 8H), 7.48 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

Eksempel 3 (Forbindelse nr. 3)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksamid
 20

3.1 Etyl 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat

En suspensjon av 0,207 g (1 mmol) etyl 5-fluoro-1*H*-indol-2-karboksylat, 0,173 g (1,2 mmol) 3-fluorobenzylklorid og 0,276 g (2 mmol) kaliumkarbonat i 10 ml
 25 dimetylformamid omrøres ved 60°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter og helles i en blanding av iskaldt vann og etylacetat. Etter sedimentering separeres den organiske fasen og deretter vaskes den med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert
 30 trykk. Det oppnås 0,195 g av en olje, denne oljen anvendes som den foreligger i det etterfølgende trinnet.

3.2 *N*-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksamid (Forbindelse nr. 3)

35 En oppløsning av 0,146 g (0.7 mmol) 1-metyl-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (8), 1104) i 15 ml toluen tilsettes dråpevis ved 0°C til en

oppløsning av 0,7 ml (1,4 mmol) trimetylaluminium (2M i toluen) i 3 ml toluen. Etter omrøring i 15 minutter tilsettes 0,195 g (0,62 mol) etyl 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat, oppnådd i trinn 3.1. Deretter oppvarmes blandingen til 50°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres ved tilsetning av 10 ml vann og den opptas deretter i 100 ml etylacetat. Den organiske fasen vaskes med 100 ml 1N saltsyre, med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet elueringen utføres med en blanding av cykloheksan og diklormetan. Det oppnås 0,152 g produkt.

Smeltepunkt = 187-189°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7.32 (m, 7H), 7.98 (s, 1H).

Eksempel 4 (Forbindelse nr. 30)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(4-isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksamid

4.1 1-(4-Isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksylsyre

En suspensjon av 128,8 g (0,8 mol) 1*H*-indol-2-karboksylsyre, 159,2 g (0,8 mol) 4-bromocumene, 111,6 g (0,808 mol) kaliumkarbonat og 8 g (0,1 mol) kobberoksid i 200 ml dimetylformamid omrøres ved tilbakeløp i 24 timer. Etter avkjøling tilsettes 6 l vann til den oppnådde beige suspensjonen. Suspensjonen filtreres og deretter opptas det oppløselige materialet i 1 l av en 5N saltsyreoppløsning. Denne blandingen ekstraheres med 500 ml diklormetan. Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk. Etter tørking under redusert trykk oppnås 204,4 g av et hvitt faststoff, hvilket faststoff anvendes som det foreligger i det følgende trinnet.

Smeltepunkt = 203-204°C

4.2 1-(4-Isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karbonylchlorid

En oppløsning av 111 mg (0,4 mmol) 1-(4-isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksytsyre, oppnådd i trinn 4.1 og 90 mikroliter (1,2 mmol) tionylchlorid i 2 ml dikloretan omrøres ved tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsmediet konsentreres under redusert trykk. Det oppnås en rest, denne resten anvendes som den foreligger i det følgende trinnet.

4.3 *N*-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(4-isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksamid (Forbindelse nr. 30)

En oppløsning av 119 mg (0,4 mmol) 1-(4-isopropylfenyl)-1*H*-indol-2-karbonylchlorid, oppnådd i trinn 4.2, 70 mg (0,48 mmol) 1-metyl-1*H*-5-aminoindol og 110 mikroliter (0,8 mmol) trietylamin i 2 ml tetrahydrofuran omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk og opptas i 20 ml vann og 50 ml diklormetan. Den organiske fasen separeres, vaskes med 50 ml 1N saltsyre, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet eluering utføres med en blanding av cykloheksan og etylacetat. Det oppnås 0,133 g produkt.

Smeltepunkt: 178-179°C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1.39 (d, 6H), 3.05 (sept., 1H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (d, 1H), 7.29 (m, 11H), 7.78 (m, 3H).

Eksempel 5 (Forbindelse nr. 4)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksamid

5.1 1-(3-Trifluorometylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksytsyre

Forbindelsen kan fremstilles i henhold til en fremgangsmåte analog den beskrevet i trinn 4.1 av eksempel 4, idet 4-bromokumen erstattes med 3-bromo- α,α,α -trifluorotoluen.

5.2 *N*-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksamid

En oppløsning av 2 g (6,55 mmol) 1-(3-trifluorometylfenyl)-1*H*-indol-2-karboksytsyre (fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i trinn 4.1 av eksempel 4), 1,14 g (7,86 mmol) 1-metyl-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (8), 1104), 1,2 ml (7,86 mmol) dietylcyanofosfonat og 2,03 ml (14,41 mmol) trietylamin i 20 ml dimetylformamid omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk og den opptas deretter i 50 ml vann. Denne oppløsningen ekstraheres med to ganger 50 ml diklormetan. De organiske fasene kombineres, tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet eluering utføres med en blanding av cykloheksan og etylacetat. Det isoleres 1,97 g produkt.

Smeltepunkt: 225-226°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ (ppm): 3.79 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.77 (m, 7H).

Eksempel 6 (Forbindelse nr. 41)

N-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-isopropylfenyl)-5-trifluorometyloksy-1*H*-indol-2-karboksamid

6.1 Etyl 1-(3-isopropylfenyl)-5-trifluorometyloksy-1*H*-indol-2-karboksylat

En blanding av 0,2 g (0,73 mmol) etyl 5-trifluorometyloksy-1*H*-indol-2-karboksylat, 0,24 g (1,46 mmol) 3-isopropylfenylboronsyre, 0,2 g (1,1 mmol) kobberdiacetat og 0,12 ml (1,46 mmol) pyridin i 5 ml diklormetan omrøres i nærvær av 4 Å molekularsikt ved romtemperatur i 4 dager. Blandingen helles på 100 ml vann og 50 ml diklormetan. Den organiske fasen separeres, vaskes med 1N saltsyre, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet eluering utføres med en blanding av cykloheksan og etylacetat. Det oppnås 0,1 g produkt, hvilket produkt anvendes som det foreligger i det etterfølgende trinnet.

6.2 *N*-(1-Metyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-isopropylfenyl)-5-trifluorometyloksy-1*H*-indol-2-karboksamid (Forbindelse nr. 41)

En oppløsning av 0,0493 g (0,34 mmol) 1-metyl-5-amino-1*H*-indol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36 (8), 1104) i 5 ml toluen tilsettes dråpevis ved 0°C til en
 5 oppløsning av 0,28 ml (0,56 mmol) trimetylaluminium (2M i toluen) i 2 ml toluen. Etter omrøring i 15 minutter tilsettes 0,1 g (0,28 mmol) etyl 1-(3-isopropylfenyl)-5-trifluorometyloksy-1*H*-indol-2-karboksylat, oppnådd i trinn 6.1. Blandingen oppvarmes til 50°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres ved tilsetning av
 10 10 ml vann og den opptas deretter i 100 ml etylacetat. Den organiske fasen vaskes med 100 ml 1N saltsyre, med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet eluering utføres med en blanding av
 15 cykloheksan og etylacetat, og deretter omkrystalliseres det fra isopropanol. Det oppnås 0,136 g produkt.

Smeltepunkt: 164-165°C

20 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ (ppm): 1.22 (d×s, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 11H), 7.9 (m, 2H).

Eksempel 7 (Forbindelse nr. 70)

25 *N*-(1*H*-Indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksamid

En oppløsning av 0,46 g (3,49 mmol) 5-amino-1*H*-indol i 50 ml toluen tilsettes dråpevis ved 0°C til en oppløsning av 4,76 ml (9,51 mmol) trimetylaluminium (2M i toluen) i 10 ml toluen. Etter omrøring i 15 minutter tilsettes 1 g (3,17 mmol) etyl
 30 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-2-karboksylat, oppnådd i trinn 3.1 av eksempel 3. Blandingen oppvarmes til 50°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres ved tilsetning av 10 ml vann og den opptas deretter i 100 ml etylacetat. Den organiske fasen vaskes med 100 ml 1N saltsyre, med to ganger 50 ml vann og deretter med 50 ml av en mettet natriumkloridoppløsning.
 35 Oppløsningen tørkes over magnesiumsulfat og filtreres, og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikakolonne, idet elueringen utføres med en blanding av cykloheksan og diklormetan. Det

oppnås 0,7 g produkt.

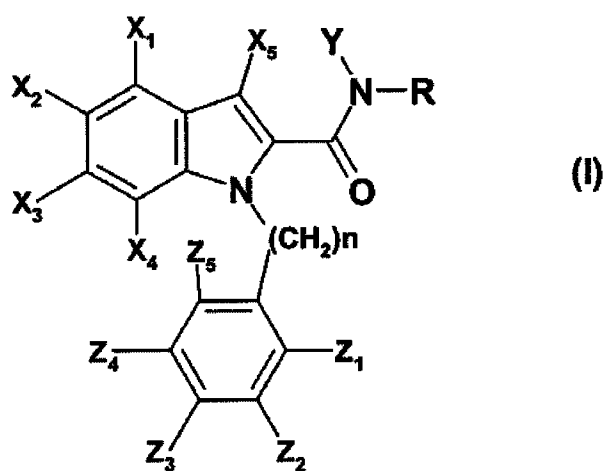
Smeltepunkt = 158-163°C

- 5 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm): 5.87 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

De kjemiske strukturene og de fysikalske egenskapene av noen forbindelser av generell formel (I) ifølge oppfinnelsen er vist i den følgende tabell 1. I denne
10 tabellen:

- angir kolonnen "Smp." smeltepunktene for produktene i grader celsius (°C). Når produktene er isolert i form av et amorft faststoff eller en olje, er de i denne kolonnen karakterisert ved deres masse ($[\text{MH}]^+$);
15
- Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu og t-Bu betyr henholdsvis metyl, metoksy, etoksy, propyl, isopropyl, sec-butyl og tert-butyl grupper.

Tabell 1



Nr.	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
1	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	189- 190
2	H, MeO, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	176- 177
3	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	187- 189
4	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	0	H	CF ₃	H	H	H	225- 226
5	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	142- 144
6	H, Me, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	195- 196
7	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	0	H	H	H	H	H	182- 184
8	H, H, MeO, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	160- 161
9	H, Cl, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	205- 206

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
10	MeO, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	215- 217
11	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	188- 191
12	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	H	CF ₃	H	H	220- 221
13	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	CF ₃	H	H	Cl	199- 200
14	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	Me	H	H	H	161- 163
15	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] ⁺ : 428
16	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	CF ₃ O	H	H	H	1733 -174
17	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217- 218
18	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	Cl	H	H	H	171- 172
19	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	F	H	H	224- 225
20	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	SMe	H	H	73- 74
21	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191- 192
22	H, MeO, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	H	H	H	166- 168
23	H, Me, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147- 148

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
24	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	n- pentyl	H	H	[MH] ⁺ : 436
25	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	Cyklo- pentyl	H	H	221- 222
26	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	Ph	H	H	194- 195
27	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	CF ₃	H	H	233- 235
28	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144- 146
29	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	Me	H	H	H	86- 88
30	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178- 179
31	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169- 170
32	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	Cyklo- heksyl	H	H	227- 229
33	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	EtO	H	H	94- 95
34	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] ⁺ : 400
35	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	F	H	F	H	[MH] ⁺ : 434
36	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	F	H	H	H	H	204- 206
37	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	H	CF ₃ O	t-Bu	H	198- 199

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
38	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	H	Br	H	H	209- 210
39	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	Me	Me	H	H	148- 150
40	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	2	H	H	H	H	H	158- 159
41	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	iPr	H	H	H	164- 165
42	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197- 198
43	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	CF ₃	H	H	H	131- 132
44	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	1	H	F	H	H	H	181- 182
45	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	0	H	Me	H	H	H	161- 163
46	H, H, H, H, H	1,2,3- Trimetylindol-5- yl	H	0	H	Me	H	H	H	179- 181
47	H, H, H, H, H	1-Metylindol-4- yl	H	0	H	Me	H	H	H	94- 106
48	H, F, H, H, H	1-Metylindol-6- yl	H	1	H	F	H	H	H	173- 175
49	H, F, H, H, H	1-Metylindol-7- yl	H	1	H	F	H	H	H	153- 155
50	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	2	F	H	H	H	H	187- 188
51	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	2	H	H	F	H	H	198- 199
52	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5- yl	H	3	H	H	H	H	H	177- 178

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
53	H, MeO, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	165-166
54	H, H, H, H, H	1-Metylindol-7-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	180-182
55	H, F, H, H, H	1,2,3-Trimetylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183-185
56	H, F, H, H, H	1-Metylindol-4-yl	H	1	H	F	H	H	H	197-199
57	H, F, H, H, H	1,2-Dimetylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206-208
58	H, H, F, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182-184
59	H, H, OMe, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	202-205
60	OMe, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	177-179
61	MeO, H, OMe, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183-185
62	H, Cl, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	201-202
63	H, Me, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ : 412
64	H, SO ₂ Me, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	221-223

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
65	H, NO ₂ , H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH]] ⁺ : 443
66	H, F, H, H, H	1-Isopropylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	167- 168
67	F, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	184- 185
68	H, iPr, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	190- 191
69	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193- 194
70	H, F, H, H, H	Indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	158- 163
71	H, OCF ₃ , H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	188- 189
72	Me, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	204- 205
73	H, tBu, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	209- 210
74	H, NH ₂ , H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	189- 191
75	H, H, Me, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206- 208
76	H, H, F, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	230- 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	243- 246

Nr.	X ₁ , X, X ₃ , X ₄ , X	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	Smp · (°C)
78	H, H, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	185- 186
79	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193- 194
80	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	2	H	CF ₃	H	H	H	172- 173
81	H, F, H, H, H	1-Metylindol-5-yl	H	2	H	F	H	H	H	178- 180

- 5 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er underkastet *in vitro* og *in vivo* farmakologiske forsøk som har demonstrert deres fordel som stoffer som har terapeutisk aktivitet.

Test av inhiberingen av strømmen induisert ved kapsasin med hensyn til rotte DRG'er

10

- Primær kultur av rotte dorsal root ganglion (DRG) celler:

Neuronene av DRG uttrykker naturlig TRPV1 reseptoren.

- 15 Primære kulturer av DRG'er av nyfødte rotter prepareres fra en dags gamle rotter. Kort sammenfattet blir ganglionene etter disseksjon trypsinert og cellene dissosiert mekanisk ved forsiktig triturering. Cellene resuspenderes i et Eagle's basalt kulturmedium omfattende 10% føtalt kalveserum, 25 mM KCl, 2 mM glutamin, 100 µg/ml gentamicin og 50 ng/ml NGF og avsettes deretter på glassdekkplater
- 20 dekket med laminin (0,25 × 10⁶ celler pr. slippdekke) som deretter plasseres i 96-brønners Corning skåler. Cellene inkuberes ved 37°C i en fuktet atmosfære omfattende 5% CO₂ og 95% luft. Cytosin β-D-arabinosid (1 µM) tilsettes 48 timer etter dyrking for å forhindre veksten av ikke-neuronale celler. Etter dyrking i 7-10 dager overføres dekkplatene til forsøkskammeret for patch clamp undersøkelser.

25

- Elektrofysiologi:

Målekamrene (volum 800 μ l) omfattende cellepreparatet plasseres på bordet av et invertert mikroskop (Olympus IMT2) utstyrt med Hoffman optikk (Modulation Contrast, New York) og observeres ved en forstørrelse på 400 $\times$. Kammerne
 5 perfunderes kontinuerlig ved hjelp av gravitet (2,5 ml/min) ved å anvende en fordelingsinnretning av oppløsninger som har 8 innløp, hvis eneste utløp, omfattende et polyetylenrør (åpning 500 μ m), er plassert minst 3 mm fra den undersøkte cellen. "Helcelle" konfigurasjonen av patch clamp teknikken ble
 10 anvendt. Borosilikatglasspipetter (resistans 5-10 Mohm) bringes nær cellen ved å anvende en 3D piezoelektrisk mikromanipulator (Burleigh, PC1000). Den samlede strømmen (membran potensial innstilt ved -60 mV) registreres med en Axopatch 1D forsterker (Axon Instruments, Foster City, California) forbundet med en PC kontrollert ved hjelp av Pclamp8 software (Axon Instruments). Avsetningene av
 15 strøm registreres på papir og registreres samtidig digitalt (prøvefrekvens 15 til 25 Hz) og samles på harddisken av PC'en.

Påleggingen av en 300 nM kapsasin oppløsning produserer en innkommende kationisk strøm med hensyn til DRG cellene (spenning innstilt ved -70 mV). For å
 20 minimalisere desensitiseringen av reseptorene observeres et minimumintervall på ett minutt mellom to tilførsler av capsaicin. Etter en kontrollperiode (stabilisering av respons av kapsasin alene) tilføres forsøksforbindelsene alene ved en konsentrasjon på 10 nM i et tidsrom på 4 til 5 minutter, hvorunder flere kapsasin + forbindelsestester utføres (for å oppnå maksimal inhibering). Resultatene uttrykkes
 25 som % inhibering av kontrollkapsasinresponsen.

Prosentandelene inhibering av kapsasin (300 nM) respons er mellom 20% og 100% for de mest aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen testet ved en konsentrasjon på 10 nM (se noen eksempler i tabell 2).

30

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er følgelig effektive *in vitro* antagonister av reseptorer av TRPV1 type.

Tabell 2

Forbindelse nr.	% Inhibering ved DRG patch teknikk
1	56
11	48

5

Musehornhinne-irritasjonstest

Den irriterende naturen av kapsasin bedømmes lett på hornhinnen siden dette organet er ett av de som har mest nervevirksomhet ved C fibre. Ifølge forutgående forsøk resulterer i denne forbindelse påføringen av en meget liten mengde kapsasin (2 µl ved en konsentrasjon på 160 µM) ved overflaten av hornhinnen av et dyr i et antall typer stereotypeoppførsel relatert til irritasjon som lett kan registreres. Disse omfatter: blinking av øyet, gniing av det dryppede øyet med den ipsilaterale forpoten, gniing av ansiktet med de to forpotene og kloring på den ipsilaterale overflaten med bakpoten. Varigheten av disse typene oppførsel overskrider ikke 2 minutters observasjon og dyrene gjenopptar deretter normal aktivitet. Dyrets utseende er videre også normalt. Musene gjemmer seg ikke i et hjørne med hårene stående opp og utvikler ikke noen observerbare tegn på lidelse. Det kan derfor konkluderes med at varigheten av virkningen av kapsasin ved disse dosene er mindre enn 2 minutter.

20

Oppsummering av metodologien:

Prinsippet med serien av forsøk er å bestemme om forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan påvirke den oppførselsmessige responsen som induseres ved en gitt mengde kapsaisin. Kapsasin er innledningsvis fortynnet til 25 mM i DMSO og fortynnes, for endelig anvendelse, i 10% Tween 80 i fysiologisk saltvannsoppløsning. Fra kontrollforsøk synes det som om oppløsningsmidlet ikke har noen effekt under disse betingelsene.

30

I praksis administreres forsøksproduktet oralt og, med en forsinkelse (forbehandlingstid: t) som avhenger av de farmakokinetiske data, dyret mottar okkulær inndrypping av 2 µl av en 160 µM kapsasinoppløsning fremstilt som angitt ovenfor. Under observasjonen på 2 minutter etter inndryppingen, registreres

antallet gnidningsaksjoner på det dryppede øyet med den ipsilaterale forpoten.

For et gitt dyr blir prosentdelen beskyttelse pr. enhet som følger:

$$P = 100 - ((\text{antallet kløaksjoner observert/midlere antall kløaksjoner av gruppen behandlet med oppløsningsmiddel}) \times 100).$$

Denne prosentdelen beskyttelse omdannes til en middelvei for hver gruppe dyr (n = antall dyr testet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen).

Prosentdelene av beskyttelse evaluert i denne modellen for de mest aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen, anvendt ved en dose på 60 mg/kg (*p.o.*), er mellom 8% og 100% (se noen eksempler i tabell 3):

Tabell 3

Forbindelse nr.	%P - (t) ved 60 mg/kg (<i>p.o.</i>) - (n = 8)
1	26% - (1 h)
14	60% - (1 h)

Resultatene av disse forsøkene viser at de mest aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen blokkerer effektene induert ved stimuleringen av TRPV1 reseptorene.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan følgelig anvendes for fremstilling av medikamenter, spesielt for fremstilling av et medikament ment for å forebygge eller behandle patologier hvori reseptorer av TRPV1 type er involvert.

Ifølge et annet trekk er følgelig gjenstand for oppfinnelsen medikamenter som omfatter en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller også et hydrat eller et solvat av nevnte forbindelse.

Disse medikamentene anvendes innenfor terapi, spesielt ved forebyggelse og/eller behandling av smerte og inflammasjon, kroniske neuropatiske lidelser (traumatiske, diabetiske, metaboliske, infektiose, toksiske, induert ved en anticancerbehandling eller iatrogen), (osteo)artritt eller reumatisk smerte,

fibromyalgi, bensmerte, cancer-relatert smerte, trigeminal neuralgi, cefalgi, migrene, tannsmerte, forbrenninger, solforbrenning, bitt eller stikk, post-herpetisk neuralgi, muskelsmerte, nervekompressjon (sentral og/eller perifer), ryggmarg og/eller hjernetrauma, iskemi (av marg og/eller hjerne), neurodegenerering,
 5 hemoragiske vaskulære hendelser (av marg og/eller hjerne) eller smerte etter slag.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for fremstilling av et medikament ment for å forebygge og/eller behandle urologiske lidelser, så som blærehyperaktivitet, blærehyperrefleksia, blæreinstabilitet, inkontinens, trang til
 10 urinering, urininkontinens, cystitt, nyrekolikk, bekkenhypersensitivitet og bekkensmerte.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for fremstilling av et medikament ment for å forhindre og/eller behandle gynekologiske lidelser, så som vulvodyni,
 15 salpingitt-relatert smerte eller dysmenoré.

Disse produktene kan også anvendes for fremstilling av et medikament ment for å forhindre og/eller behandle gastrointestinale lidelser, så som gastro-øsofagal reflukslidelse, mageulcere, duodenale ulcere, funksjonell dyspepsi, kolitt, irritabel
 20 tarm-syndrom, Crohn's sykdom, pankreatitt, øsofagitt eller gallekolikk.

Tilsvarende kan produktene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes ved forebyggelse og/eller behandling av respiratoriske lidelser, så som astma, hoste, KOLS, bronkokonstriksjon og inflammatoriske lidelser. Disse produktene kan også
 25 anvendes for å forhindre og/eller behandle psoriasis, pruritus, irritasjon av hud, øyer eller slimhinner, herpes eller helvetessild.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes for fremstilling av et medikament ment for å behandle depresjon.

30

Ifølge et annet trekk vedrører foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater som, som aktivt prinsipp, omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Disse farmasøytiske preparatene omfatter en effektiv dose av minst en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, et hydrat eller et solvat av
 35 nevnte forbindelse, og minst et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

De nevnte hjelpestoffene velges, avhengig av farmasøytisk form og den ønskede

administrasjonsmåten, fra de vanlige hjelpestoffene som er kjente for fagmannen.

I de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse for oral, sublingual, subkutan, intramuskulær, intravenøs, topisk, lokal, intratrakeal, intranasal, transdermal eller rektal administrering kan det aktive prinsippet av formel (I) ovenfor, eller dets eventuelle salt, solvat eller hydrat, administreres i enhetsdose-administreringsform, som en blanding med konvensjonelle farmasøytiske hjelpestoffer, til dyr og mennesker for profylakse eller behandling av lidelsene eller sykdommene nevnt ovenfor.

De egnede enhetsadministrasjonsformene omfatter orale former, så som tabletter, myke eller harde gelatinkapsler, pulvere, korn og orale oppløsninger eller suspensjoner, sublinguale, buccale, intratrakeale, intraokkulære og intranasale administrasjonsformer, former for administrering ved inhalering, topiske, transdermale, subkutane, intramuskulære eller intravenøse administrasjonsformer, rektale administrasjonsformer og implantater. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for topisk påføring i kremer, geler, salver eller lotioner.

Som eksempel kan en enhetsadministrasjonsform av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i tablettform omfatte følgende komponenter:

Forbindelse ifølge oppfinnelsen	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Krosskarmellosenatrium	6,0 mg
Maisstivelse	15,0 mg
Hydroksypropylmetylcellulose	2,25 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Nevnte enhetsformer omfatter doser av størrelsesorden for å muliggjøre daglig administrasjon av 0,001 til 30 mg aktivt prinsipp pr. kg kroppsvekt, avhengig av den farmasøytiske doseringsformen.

Det kan være spesifikke tilfeller hvor høyere eller lavere doseringer er egnede, slike doseringer avviker ikke fra omfanget av oppfinnelsen. I henhold til vanlig praksis bestemmes doseringen som er egnet for hver pasient av legen avhengig av

administrasjonsmåten og pasientes vekt og respons.

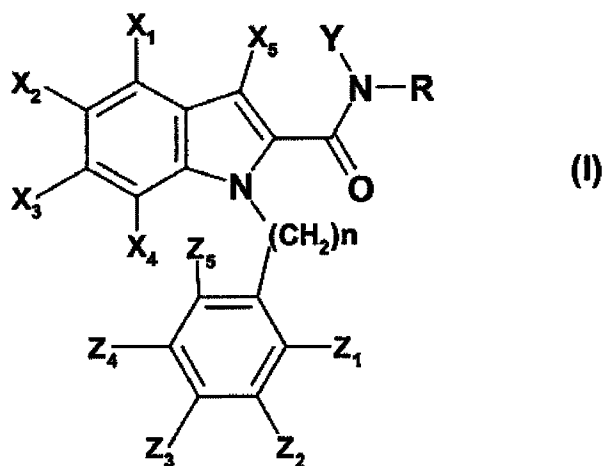
Det beskrives også en fremgangsmåte for behandling av sykdomstilstandene angitt ovenfor som omfatter administrasjon til en pasient av en effektiv dose av en
5 forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et av dens farmasøytisk akseptable salter eller hydrater eller solvater.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, tilsvarende formelen (I)

5



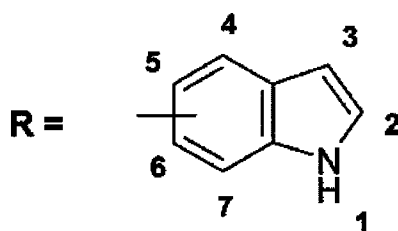
10 hvori

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ og Z_5 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 fluoroalkoksy, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1 -
 15 C_6 tioalkyl, $-S(O)-(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)alkyl$, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ eller arylgruppe;

X_5 betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 fluoroalkylgruppe;

20

R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere grupper valgt fra C₁-C₆ alkyl og C₁-C₆ fluoroalkylgrupper;

5

idet R eventuelt er substituert i 4, 5, 6 og/eller 7 stillingen med en eller flere grupper valgt fra halogenatomer eller C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoksy eller C₁-C₆ fluoroalkoksygrupper;

10 Y betyr et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe;

n er lik 0, 1, 2 eller 3;

R₁ og R₂ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkyl- eller arylgruppe; eller R₁ og R₂ danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepin, morfolin, tiomorfolin, piperazin eller homopiperazingruppe, idet denne gruppen eventuelt er substituert med en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkyl- eller arylgruppe;

20

R₃ og R₄ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe;

R₅ betyr en C₁-C₆ alkyl- eller arylgruppe;

25

i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller solvatformen.

2.

30 Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t

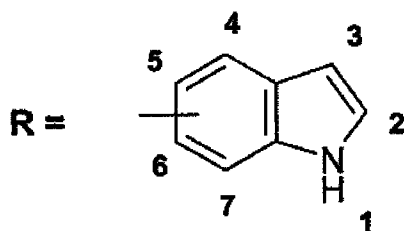
X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ og Z₅ betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogen- eller halogenatom eller en C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ fluoroalkoksy, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆ tioalkyl, -S(O)-(C₁-C₆)alkyl, -S(O)₂-(C₁-C₆)alkyl- eller arylgruppe;

35

X_5 betyr et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe;

R betyr en 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe,

5



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere C_1 - C_6 alkylgrupper;

10

Y betyr et hydrogenatom;

n er lik 0, 1, 2 eller 3;

15 R_1 og R_2 betyr, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom;

i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller solvatformen.

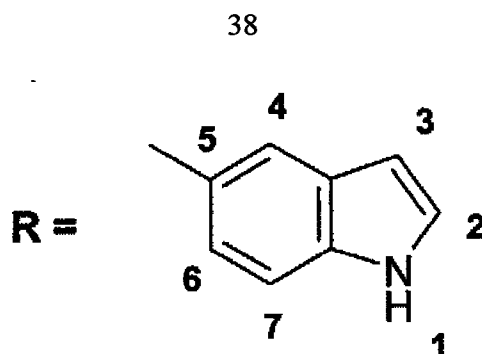
20

3.

Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t

R betyr en indol-5-yl gruppe

25



idet R eventuelt er substituert i 1, 2 og/eller 3 stillingen med en eller flere grupper
5 valgt fra C₁-C₆ alkyl og C₁-C₆ fluoroalkylgrupper;

idet R eventuelt er substituert i 4, 5, 6 og/eller 7 stillingen med en eller flere
grupper valgt fra halogenatomer eller C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-
C₆ alkoksy eller C₁-C₆ fluoroalkoksygrupper;

10

i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller
solvatformen.

4.

15 Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X₂ og/eller X₃ er forskjellig fra et hydrogenatom;

20 i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller
solvatformen.

5.

Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X₅ betyr en hydrogenatom;

i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller
30 solvatformen.

6.

Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 Y betyr et hydrogenatom;

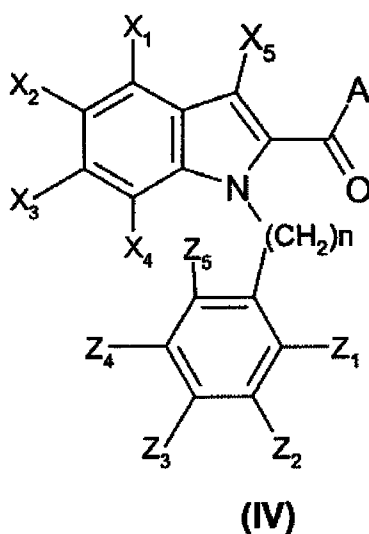
i form av basen eller av et addisjonssalt med en syre, og i hydrat- eller
solvatformen.

10 7.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

en forbindelse av generell formel (IV)

15

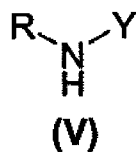


20 hvori X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 og n er som definert i generell formel (I)
ifølge krav 1 og A betyr en C_1 - C_4 alkoksygruppe,

omsettes med et amid av forbindelsen av generell formel (V)

25

40



hvor R og Y er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1,

5

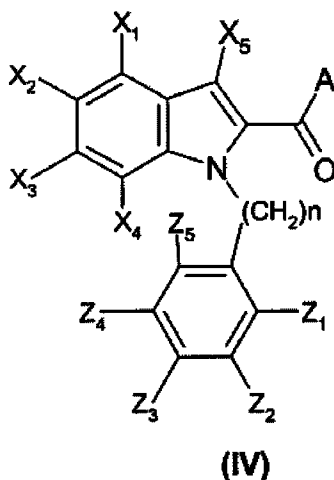
ved tilbakeløp av et oppløsningsmiddel, idet amidet av forbindelsen av generell formel (V) fremstilles ved forutgående omsetning trimetylaluminium med aminoindolene av generell formel (V).

10

8.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse av generell formel (IV)

15



hvor X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 og n er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1 og A betyr en hydroksylgruppe,

20

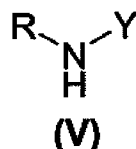
omsettes til syrekloridet ved virkningen av tionylklorid ved tilbakeløp av et oppløsningsmiddel,

25

og deretter ved at forbindelsen av generell formel (IV) oppnås, hvor X_1 , X_2 , X_3 ,

$X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ og n er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1 og A betyr et kloratom, omsettes, i nærvær av en base, med amino-indolen av generell formel (V),

5



hvor R og Y er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1,

10

eller ellers ved at en kopplingsreaksjon utføres mellom en forbindelse av generell formel (IV), hvor $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ og n er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1 og A betyr en hydroksylgruppe, og aminoindolen av generell formel (V), hvor R og Y er som definert i generell formel (I) ifølge krav 1, i nærvær av et koplingsmiddel og en base i et oppløsningsmiddel.

15

9.

Medikament, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter en forbindelse av formel (I) ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller også et hydrat eller et solvat av forbindelsen av formel (I).

20

10.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, et hydrat eller et solvat av denne forbindelsen, og minst et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

25

11.

Anvendelse av en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6 ved fremstillingen av et medikament ment for å forhindre eller for å behandle smerte og inflammasjon, urologiske lidelser, gynekologiske lidelser, gastrointestinale lidelser, respiratoriske lidelser, psoriasis, pruritus, irritasjon av hud, øyne eller slimhinner, herpes eller helvetessild eller for å behandle depresjon.

30