

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**290 416**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2802

(22) Přihlášeno: 26.04.1994

(30) Právo přednosti:  
27.04.1993 US 1993/053930

(40) Zveřejněno: 17.04.1996  
(Věstník č. 4/1996)

(47) Uděleno: 24.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/IB94/00079

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/25023

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

A 61 K 31/4045

A 61 P 43/00

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Macor John Eugene, Salem, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek na bázi derivátu  
indolu**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčení choroby zvolené ze souboru zahrnujícího hypertenzi, depresi, úzkost, poruchy chuti k jídlu, obezitu, narkomani, histaminovou cefalalii, migrénu, bolest a chronickou paroxysmální hemikranii, jakož i bolesti hlavy spojené s vaskulárními chorobami, který jako účinnou látku obsahuje (R)-5- (methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol v množství v rozmezí od 0,1 µg do 0,1 mg nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do 0,1 mg, vztaženo na jednotkovou dávkovací formu, a farmaceuticky vhodný nosič.

**CZ 290416 B6**

**Farmaceutický prostředek na bázi derivátu indolu**Oblast techniky

5

Vynález se týká farmaceutických prostředků na bázi určitých indolových derivátů pro léčbu migrény a jiných chorob.

10 Dosavadní stav techniky

V patentech US 4 839 377 a 4 855 314 a v evropské patentové přihlášce 313 397 jsou popsány 5-substituované 3-aminoalkylindoly. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že jsou užitečné při léčbě migrény.

15

V britské patentové přihlášce GB 040 279 jsou popsány 3-aminoalkyl-1H-indol-5-thioamidy a karboxamidy. Uvádí se zde, že tyto sloučeniny jsou užitečné při léčbě hypertenze, Raymondovy choroby migrény.

20

Evropská patentová přihláška EP 303 506 se týká 3-poly:hydropyridyl-5-substituovaných 1H-indolů. Uvádí se zde, že tyto sloučeniny vykazují účinnost agonistů 5-HT<sub>1</sub> receptoru a vazokonstrikční účinnost a že jsou užitečné při léčbě migrény.

25

Evropská patentová přihláška EP 354 777 se týká N-piperidyl:indolyl:ethylalkansulfonamidových derivátů. Uvádí se zde, že tyto sloučeniny vykazují účinnost agonistů 5-HT<sub>1</sub> receptoru a vazokonstrikční účinnost a že jsou užitečné při léčbě bolestí hlavy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou genericky zveřejněny v mezinárodní patentové přihlášce WO 92/06973.

30

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je

35

a) farmaceutický prostředek na bázi derivátu indolu pro léčení choroby zvolené ze souboru zahrnujícího hypertenzi, depresi, úzkost, poruchy chuti k jídlu, obezitu, narkomani, histaminovou cefalalii, migrénu, bolest a chronickou paroxysmální hemikranii, jakož i bolesti hlavy spojené s vaskulárními chorobami, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1 µg do 0,1 mg nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do 0,1 mg, vztaženo na jednotkovou dávkovací formu, a farmaceuticky vhodný nosič.

45

b) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci a), jehož podstata spočívá v tom, že je upraven pro orální, parenterální, bukalní nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1 µg do méně než 0,1 mg a farmaceuticky vhodný nosič;

50

c) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci a), jehož podstata spočívá v tom, že je upraven pro orální, parenterální, bukalní nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 0,1 mg a farmaceuticky vhodný nosič;

55

d) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci a), jehož podstata spočívá v tom, že je upraven pro orální, parenterální, bukalní nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1 µg do 0,09 mg;

e) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci c), jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do 0,09 mg;

f) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci a), jehož podstata spočívá v tom, že je upraven pro orální, parenterální, bukalní nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,5 µg do méně než 0,09 mg;

g) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci d), jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,05 µg do 0,09 mg;

h) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci a), jehož podstata spočívá v tom, že je upraven pro podávání ve formě aerosolu a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 20 µg, vztaženo na odměřenou dávku a farmaceuticky vhodný nosič;

i) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci h), jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 19 µg, vztaženo na odměřenou dávku; a

j) farmaceutický prostředek definovaný v odstavci h), jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,05 µg do méně než 19 µg, vztaženo na odměřenou dávku.

Následuje podrobnější popis tohoto vynálezu.

Účinné indoly, kterých se používá podle vynálezu, je možno vyrábět způsoby publikovanými v mezinárodní patentové přihlášce s publikačním číslem WO 92/06963.

Účinné indoly jsou schopny tvořit řadu různých solí s různými anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat účinný indol z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bázi na farmaceuticky vhodnou adiční sůl. Adiční soli účinných indolů s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na výchozí sloučeninu působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla.

Pro výrobu farmaceuticky vhodných adičních solí účinných indolů s kyselinami se používá takových kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, tj. soli obsahující farmakologicky vhodné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty nebo hydrogen-sulfáty, fosfáty nebo hydrogenfosfáty, acetáty, laktáty, citráty nebo hydrogencitráty, tartráty nebo

hydrogentartráty, sukcináty, meleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty a pamoáty (tj. 1,1'-methylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

Účinné indoly a jejich farmaceuticky vhodné soli (které jsou dále také označovány názvem „účinné sloučeniny“) jsou užitečné jako psychoterapeutika a jsou silnými serotoninovými (5-HT<sub>1</sub>) agonisty. Proto se jich může používat při léčbě chorob zahrnujících depresi, úzkost, poruchy chuti k jídlu, obezitu, narkomani, jednostranné záchvaty bolesti hlavy, migrénu a chronickou paroxysmální hemikranii, jakož i bolesti hlavy spojené s vaskulárními chorobami, bolest a jiné poruchy vyplývající z deficientní serotonergické neurotransmise. Těchto sloučenin se také může používat jako centrálně působících antihypertenziv a vasodilatátorů.

Účinné sloučeniny podle vynálezu se mohou zkoušet jako protimigrénová činidla sledováním rozsahu, v jakém simulují sumatriptan při kontrakci proužku izolované safénové vény psa [P.P.A. Humphrey et al., Br.J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)]. Tento účinek může být blokován methiothepinem, což je známý antagonist serotoninu. Je známo, že sumatriptan je užitečný při léčbě migrény a poskytuje u anestezovaného psa selektivní zvýšení karotidové vaskulární resistance. Bylo postulováno [W. Fenwick et al., Br.J. Pharmacol., 96, 83 (1989)], že tento efekt je základem jeho účinnosti.

Účinné sloučeniny podle vynálezu se také mohou zkoušet jako protimigrénová činidla prostřednictvím inhibice odpovědi spočívající v extravasaci plasmového proteinu v dura mater morčete po stimulaci trigeminálního ganglionu stejnosměrným elektrickým proudem. Při této zkoušce (dále je tato zkouška označována jen jako „zkouška na morčatech“) se zjišťuje rozsah, v jakém simulují sumatriptan, pokud se týče síly a účinnosti. Postup se provádí na samcích morčete Hartley (o tělesné hmotnosti 200 až 250 g, Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA) způsobem popsáným v Markowitz et al., J.Neurosci. 7 (12), 4129 až 4136 (1987) a také v Lee et al. Brain Research, 626, 303 až 305 (1993). V krátkosti lze tento zkušební postup popsat takto: Zvířata anestezovaná pentobarbitonem se umístí do stereotaxického rámu. Do femorální vény zvířat se nejprve vstříkne <sup>125</sup>I-BSA (hovězí sérový albumin) (50 µCi/kg) a po 5 minutách léčivo nebo vehikulum. Do trigeminálních ganglií se potom spustí bipolární elektrody a pravý ganglion se 5 minut stimuluje (1,2 nA, 5 Hz, 5 ms). Potom se u zvířat provede perfuse levého srdečního ventrikula fyziologickým roztokem. Zvířata se usmrtí, vyřízne se jim dura mater, která se zváží a potom se v ní stanoví radioaktivita. Stanoví se hodnoty cpm/mg hmotnosti za vlhka pro pravou a levou dura mater a u každého zvířete se vypočítá poměr stimulované/-nestimulované strany. Pro statistické srovnání hodnot tohoto poměru v příslušných skupinách ošetřených jednak vehikulem a jednak léčivem se použije nepárového Studentova t-testu. Hodnota MED (minimální účinná dávka) pro danou sloučeninu představuje nejnižší dávku, při níž je střední hodnota tohoto poměru významně nižší než hodnota získaná u skupiny ošetřené vehikulem. Účinek zkoušených léčiv při těchto pokusech je možno zčásti inhibovat metergolinem, což je známý antagonist serotoninu.

Také je možno použít podobné zkoušky prováděné na potkanech, která je popsána v práci Buzzi, M.G. a Moskowitz, M.A. (1990): The anti-migraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater, Br.J. Pharmacol., 989, 202–206 (dále je tato zkouška označována jen jako „zkouška na potkanech“).

Farmakologická data (minimální účinná dávka (MED) pro účinné sloučeniny podle vynálezu (sloučeniny z příkladu 5A a 6A) a pro srovnávací sloučeniny z příkladů 29, 32 a 34 WO 92/06973 jsou uvedena v následující tabulce.

Tabulka

| Sloučenina  | Zkouška na potkanech (MED) | Zkouška na morčatech (MED) |
|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Sumatriptan | 100 µg/kg                  | 3 µg/kg                    |
| Příklad 29  | nezkoušena                 | 1 µg/kg                    |
| Příklad 32  | 100 µg/kg                  | účinná 10 µg/kg            |
| Příklad 5A  | 3 ng/kg                    | 0,3 ng/kg                  |
| Příklad 6A  | 0,3 ng/kg                  | 0,03 ng/kg                 |
| Příklad 34  | nezkoušena                 | 0,3 µg/kg                  |

- 5 Účinné sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat obvyklým způsobem na farmaceutické prostředky a při tomto zpracování se může používat jednoho nebo více farmaceuticky vhodných nosičů. Tak například je možno účinné sloučeniny podle vynálezu zpracovávat na farmaceutické prostředky, které se hodí pro orální, bukální, intranasální, parenterální (například intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní) nebo rektální podávání nebo na prostředky určené pro  
10 podávání inhalací nebo insuflací.

- Pro orální podávání jsou vhodné farmaceutické prostředky v podobě tablet nebo kapslí. Při jejich výrobě, která se provádí konvenčními způsoby se používá farmaceuticky vhodných excipientů, jako jsou pojiva (například předželatovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo  
15 hydroxypropylmethylcelulóza); plniva (například laktóza, mikrokrytická celulóza nebo fosforečnan vápenatý); lubrikační činidla (například stearan hořečnatý, mastek nebo oxid křemičitý); bubřidla (například bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu); nebo smáčedla (například laurylsulfát sodný). Tablety se mohou potahovat způsoby známými v tomto oboru. Kapalně prostředky pro orální podávání mohou mít například podobu roztoků, sirupů nebo  
20 suspenzí nebo podobu suchého produktu určeného pro rekonstituci před aplikací za použití vody nebo jiných vhodných nosičů. Výše uvedené kapalně prostředky je možno vyrábět obvyklými postupy a při této výrobě se používá takových farmaceuticky vhodných nosičů, jako jsou suspenzní činidla (například sorbitolový sirup, methylcelulóza nebo hydrogenované jedné tuky); emulgátory (například lecitin nebo klovatina); nevodná vehikula (například mandlový olej,  
25 olejovité estery nebo ethanol); konzervační činidla (například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová).

- Prostředky pro bukální podávání mohou být podobu tablet nebo pastilek, které se vyrábějí obvyklými postupy.  
30

- Účinné sloučeniny podle vynálezu je také možno zpracovávat na prostředky pro parenterální podávání ve formě injekcí, včetně konvenčních katetrizačních technik nebo infuzí. Prostředky pro injekční podávání mohou být vyráběny v jednotkové dávkovací formě, například ve formě ampulí nebo lahvíček obsahujících větší počet dávek; v tomto případě se také přidávají  
35 konzervační činidla. Takové prostředky mohou mít podobu suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných nosičích a mohou také obsahovat přísady, jako jsou suspenzní činidla, stabilizátory a/nebo dispergátory. Alternativně může být účinná přísada v práškové formě, a takové prostředky jsou určeny pro rekonstituci pomocí vhodného vehikula, například sterilní apyrogenní vody, která se provádí před vlastním podáváním.

- 40 Účinné sloučeniny podle vynálezu je také možno zpracovávat na rektální prostředky, jako jsou čípky nebo retenční střevní nálevy. Takové prostředky obsahují například běžné čípkové základy, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

- 45 Pro intranasální podávání nebo pro inhalační podávání se účinné sloučeniny podle vynálezu účelně zpracovávají na roztoky nebo suspenze, které se pacient podává tak, že uvede do činnosti čerpadlo v rozprašovací nádobě nebo ventil v aerosolovém tlakovém balení nebo rozprašovači. Jako vhodných hnacích plynů se například používá dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu,

dichlortetrafluorethanu, oxidu uhličitého nebo jiných vhodných plynů. V případě tlakového aerosolového balení může být dávkovací jednotka určena spuštěním ventilu uvolňujícího určitou dávku prostředku. Tlaková balení nebo rozprašovače mohou obsahovat roztok nebo suspenzi účinné sloučeniny. Kapsle a patrony (které jsou například zhotoveny z želatiny) pro použití v inhalačním zařízení nebo insuflátoru mohou obsahovat práškovou směs sloučeniny podle vynálezu s vhodným práškovým základem, jako je laktóza nebo škrob.

Navrhovaná dávka (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu pro orální, parenterální nebo bukalní podávání průměrnému dospělému člověku, v případě léčby výše uvedených chorob (například migrény), leží v rozmezí od 0,1 µg do 200 mg účinné přísady (vztaženo na jednotkovou dávku). Tuto dávku je možno podávat například jednou až čtyřikrát denně. V jednom provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,1 µg až méně než 0,1 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku. V jiném provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,1 µg až 0,09 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku. V ještě dalším provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,5 µg až 0,09 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku.

Navrhovaná dávka (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu pro orální, parenterální nebo bukalní podávání průměrnému dospělému člověku, v případě léčby výše uvedených chorob (například migrény), leží v rozmezí od 0,01 µg do 200 mg účinné přísady (vztaženo na jednotkovou dávku). Tuto dávku je možno podávat například jednou až čtyřikrát denně. V jednom provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,1 µg až méně než 0,1 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku. V jiném provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,01 µg až 0,09 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku. V ještě dalším provedení obsahuje farmaceutický prostředek 0,05 µg až 0,09 mg účinné přísady, vztaženo na jednotkovou dávku.

Aerosolové prostředky pro léčbu výše uvedených chorob (například migrény) jsou pro průměrného dospělého člověka přednostně upraveny tak, aby každá dávka aerosolu odměřená spuštěním ventilu obsahovala 0,01 µg až 1 000 µg dávka (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu. V jednom provedení obsahuje každá dávka aerosolu odměřená spuštěním ventilu 0,01 µg až méně než 20 µg účinné přísady. V jiném provedení obsahuje každá dávka aerosolu odměřená spuštěním ventilu 0,01 µg až 19 µg účinné přísady. V ještě dalším provedení obsahuje každá dávka aerosolu odměřená spuštěním ventilu 0,05 µg až méně než 19 µg účinné přísady. Celková denní dávka za použití aerosolu by pak měla ležet v rozmezí od 0,05 µg do 10 mg. V jednom provedení je celková denní dávka aerosolu v rozmezí od 0,05 µg do méně než 100 µg účinné přísady. V jiném provedení je celková denní dávka aerosolu v rozmezí od 0,05 µg do 99 µg účinné přísady. Podávání se může provádět několikrát, například 2, 3, 4 nebo 8 × denně, přičemž pokaždé se mohou podávat například 1, 2 nebo 3 dávky.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které ilustrují výrobu sloučenin podle vynálezu. Uváděné teploty tání nejsou korigovány. Data NMR jsou uváděna v ppm (δ) a jsou vztažena k zaklíčovanému signálu deuteria z rozpouštědla vzorku. Specifická rotace byla měřena při teplotě místnosti za použití sodíkové čáry D (589 nm).

Veškerá obchodně dostupná reakční činidla byla použita bez dalšího přečištění. Pod označením „chromatografie“ se rozumí sloupcová chromatografie na silikagelu (32 až 63 µm), prováděná pod tlakem dusíku (rychlá chromatografie „flash“). Pod označením „teplota místnosti“ se rozumí teplota v rozmezí od 20 do 25 °C. Dále uvedené příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

## 5      Příklad 1

(R)-5-(Methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol

10      K míchané směsi lithiualuminiumhydridu (0,221 g, 5,82 mmol, 2 ekvivalenty) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) se při 0 °C rychle přidá roztok (R)-3-(N-bonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-1H-indolu (2,97 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml). Získaná směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku pod atmosférou dusíku. Poté se reakční směs ochladí a přidá se k ní dekahydrát síranu sodného (5 g) a voda (0,5 ml). Získaná směs se míchá 8 hodin při 25 °C a přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (asi 50 g) za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 9 : 1 : 0,1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (340 mg, 78 %) o teplotě tání 213,0 až 214,0 °C

20       $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,9 (br s, indol NH), 7,51 (br d, 1H), 7,31 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,16 (br d, 1H), 7,08 (br dd,  $J=8,3$  Hz, 1H), 6,82 (br q, sulfonamid NH), 4,35 (s, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,54 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H), 2,52 – 2,38 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,10 (br, q,  $J=8,2$  Hz, 1H), 1,75 – 1,40 (m, 4H)

25       $[\alpha]^{25}_D = +89^\circ$  (DMSO- $d_6$ ,  $c = 1,0$ )

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_2$ :

vypočteno: 59,79, H 7,21 N 13,07

nalezeno: 59,66, H 7,29, N 12,81

30

## Příklad 2

(R)-5-(Methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol

35

Směs (R)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-1H-indolu (0,62 g, 1,40 mmol) a 20 % hydroxidu palladnatého na uhlíku (0,63 g) v absolutním ethanolu se 16 hodin třepe za tlaku vodíku 0,3 MPa. Získaná reakční směs se přefiltruje přes infuzoriovou hlinku a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (asi 50 g) za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 8 : 2 : 0,2, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,216 g, 44 %) ve formě špinavě bílé pryskyřice.

40

45       $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  135,9, 127,5, 123,8, 123,7, 120,9 119,7, 112,4, 111,1, 59,2, 56,6, 45,7, 31,1, 31,0, 29,0, 24,6

$[\alpha]^{25} = +4^\circ$  (DMSO- $d_6$ ,  $c = 1,0$ )

$[\alpha]^{25} = -14^\circ$  (EtOH/ $\text{CHCl}_3$  [1 : 1],  $c = 1,0$ )

50

HRMS pro  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S.H}^+]$ : vypočteno: 308,1433

nalezeno: 308,1467

## Příklad 3

5 (R)-3-(N-Benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-1H-indol

Směs (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-(N-(2-brom-4-methylaminosulfonylmethylfenyl)-N-trifluoracetylaminopropenu (4,00 g, 6,47 mmol), tetrabutylamoniumchloridu (1,84 g, 6,62 mmol) a octanu palladnatého (0,407 g, 1,82 mmol, 0,3 ekvivalentu) v roztoku triethylaminu (22 ml) a bezvodého N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 1 hodinu zahřívá ke  
10 zpětnému toku pod atmosférou dusíku. Získaná reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Ethylacetátová vrstva se odstraní a vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetátem (100 ml). Organické extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu  
15 (asi 400 g) za použití gradientu acetonu (0,5 % až 5 %) v methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,30 g, 45 %) ve formě špinavě bílé pěny.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1673, 1410, 1358, 1324, 1118, 1092 cm<sup>-1</sup>

20 LRMS (m/z, relativní intenzita) 441 (9, M+), 237 (29), 204 (77), 160 (97), 143 (73), 91 (100)

HRMS pro C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: vypočteno: 441,1724  
nalezeno: 441,1704

25  $[\alpha]^{25} = -30^\circ$  (CD<sub>3</sub>OD, c = 1)

## Příklad 4

30 (R)-1-(N-Benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-(N-(2-brom-4-methylaminosulfonylmethylfenyl)-N-trifluoracetylaminopropen

K míchané směsi (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropenu (3,75 g, 14,3 mmol), 2-brom-4-methylaminosulfonylmethyl-N-trifluoracetylanilinu (4,45 g, 11,8 mmol)  
35 a trifenylfosfinu (3,78 g, 14,4 mmol) se při 0 °C pod atmosférou dusíku přikape diethylazodikarboxylát (2,30 ml, 14,1 mmol). Reakční roztok se během 2 hodin pomalu ohřeje na 25 °C a při 25 °C se míchá dalších 12 hodin pod atmosférou dusíku. Získaný reakční roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (asi 600 g) za použití 4 % acetonu v methylenchloridu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pěny  
40 (4,06 g, 46 %).

FAB LRMS (m/z, relativní intenzita) 620 ([MH+ s <sup>81</sup>Br], 618 ([MH+ s <sup>79</sup>Br], 98), 576 (50), 574 (63), 512 (17), 484 (33)

45  $[\alpha]^{25} = +28^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 1)

## Příklad 5

50 2-Brom-4-methylaminosulfonylmethyl-N-trifluoracetylanilin

K míchanému roztoku 2-brom-4-methylaminosulfonylmethyl-methylanilinu (0,55 g, 2,00 mmol) a pyridinu (0,18 ml, 2,22 mmol, 1,1 ekvivalentu) v bezvodém methylenchloridu (10 ml) se při 0 °C pod atmosférou dusíku přikape anhydrid trifluoroctové kyseliny (0,31 ml, 2,19 mmol, 1,1 ekvivalentu). Získaná reakční směs se míchá 3 hodiny pod atmosférou dusíku při  
55

0 °C, načež se k ní přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (15 ml). Získaná vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 × 15 ml). Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odpařením ethylacetátových extraktů se získá sloučenina uvedená v nadpisu (0,675 g, 90 %) přímo ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 164,0 až 166,0 °C.

Analýza pro  $C_{10}H_{10}BrF_3N_2O_3S$ :

vypočteno: C 32,02, H 2,69, N 7,47

nalezeno: C 32,18, H 2,67, N 7,30

## Příklad 6

### 2-Brom-4-methylaminosulfonylmethylanilin

K míchanému roztoku 4-methylaminosulfonylmethylanilinu (M.D. Dowle et al. Evropská patentová přihláška EP 225 726) (0,40 g, 2,00 mmol) v methanolu (10 ml) se při 0 °C přikape brom (0,113 ml, 2,19 mmol, 1,1 ekvivalentu). Získaná reakční směs se poté míchá 30 minut při 25 °C. Reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek se umístí do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Získaná vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 × 15 ml). Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (asi 50 g) za použití 40 % ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,145 g, 26 %) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 104,0 až 107,0 °C.

Analýza pro  $C_8H_{11}BrN_2O_2S$ :

vypočteno: C 34,42, H 3,97, N 10,04

nalezeno: C 34,66, H 3,96, N 9,96

## Příklad 7

### (R)-1-(N-Benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropen

K míchanému roztoku (R)-ethyl-3-(N-Benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-2-propenoátu (3,03 g, 10,00 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (75 ml) se při -78 °C pod atmosférou dusíku přikape roztok diisobutylaluminiumhydridu (1,0M v hexanech, 12,0 ml, 22,0 mmol, 2,2 ekvivalentu). Získaný roztok se míchá 30 minut při -78 °C pod atmosférou dusíku. Reakční roztok se poté během 2 hodin nechá ohřát na teplotu místnosti a poté se k němu přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 × 50 ml). Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii za použití směsi diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,836 g, 32 %) ve formě čirého bezbarvého oleje.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,40 – 7,25 (m, 5H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 5,20 – 5,00 (m, 2H), 4,38 (br m, 1H), 4,06 (br d,  $J=13,7$  Hz, 2H), 3,45 (br t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 2,03 – 1,68 (m, 4H)

$[\alpha]^{25}_D = 34^\circ$  (MeOH,  $c = 1,0$ )

HRMS: pro  $C_{15}H_{19}NO_3$ : vypočteno: 261,1365

nalezeno: 261,1356

## Příklad 8

(R)-Ethyl-3-(N-Benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-2-propenoát

5

K míchanému roztoku (R)-N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-karboxaldehydu (1,17 g, 5,00 mmol) [S. Kiyooka et al., J. Org. Chem., (1989) a Y. Hamada et al., Chem. Pharm. Bull., 1921 (1982)] v bezvodém tetrahydrofuranu se při  $-78^{\circ}\text{C}$  po částech přidá (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforan (2,09 g, 6,00 mmol, 1,2 ekvivalentu) ve formě pevné látky. Získaná reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (asi 100 g) za použití 20 % diethyletheru v hexanech, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,26 g, 83 %) ve formě čirého bezbarvého oleje.

10

15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  7,34 – 7,25 (m, 5H), 6,89 – 6,76 (m, 1H), 5,88 – 5,74 (m, 1H), 5,18 – 5,05 (m, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 1H), 4,17 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 3H), 1,28 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H)

20

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) [Poznámka: Díky pomalé inverzi dusíku jsou při NMR spektroskopii pozorovány dva produktové konformery.]

$\delta$  166,3, 154,7, 147,9, 147,4, 136,6, 128,4, 127,9, 120,9, 66,9, 65,8, 60,4, 58,1, 57,7, 46,8, 46,4, 31,6, 3,8, 23,6, 22,8, 22,6, 15,3, 14,2

25

$[\alpha]^{25} = +61^{\circ}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 1$ ).

## Příklad 9

30

Zkouška in vivo spočívající v extravasaci plasmového proteinu v dura mater morčete

35

Tato zkouška se provádí výše popsaným způsobem (viz Markowitz et al., J. Neurosci., 7 (12), 4129–4136 (1987) a Lee et al., Brain Reseach 626, 303–305 (1993)) za použití (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu a (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolu. Hodnota  $\text{ED}_{50}$  pro (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol je 1,66 pmol/kg. Hodnota  $\text{ED}_{50}$  pro (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol je 0,09 pmol/kg.

40

## PATENTOVÉ NÁROKY

45

1. Farmaceutický prostředek na bázi derivátu indolu pro léčení choroby zvolené ze souboru zahrnujícího hypertenzi, depresi, úzkost, poruchy chuti k jídlu, obezitu, narkomani, histaminovou cefalalgi, migrénu, bolest a chronickou paroxysmální hemikranii, jakož i bolesti hlavy spojené s vaskulárními chorobami, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1  $\mu\text{g}$  do 0,1 mg nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01  $\mu\text{g}$  do 0,1 mg, vztaženo na jednotkovou dávkovací formu, a farmaceuticky vhodný nosič.

50

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je upraven pro orální, parenterální, bukální nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1 µg do méně než 0,1 mg a farmaceuticky vhodný nosič.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je upraven pro orální, parenterální, bukální nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 0,1 mg a farmaceuticky vhodný nosič.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je upraven pro orální, parenterální, bukální nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,1 µg do 0,09 mg.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do 0,09 mg.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je upraven pro orální, parenterální, bukální nebo rektální podávání a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,5 µg do 0,09 mg.
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,05 µg do 0,09 mg.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je upraven pro podávání ve formě aerosolu a obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 20 µg, vztaženo na odměřenou dávku a farmaceuticky vhodný nosič.
9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,01 µg do méně než 19 µg, vztaženo na odměřenou dávku.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol nebo jejich farmaceuticky vhodnou sůl v množství v rozmezí od 0,05 µg do méně než 19 µg, vztaženo na odměřenou dávku.

---

Konec dokumentu

---