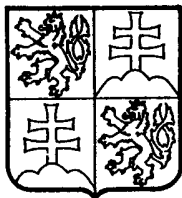


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02491-91.E

(13) A3

(22) 12.08.91

(32) 13.08.90

(31) 90/566575

(33) US

(40) 18.03.92

5(S1) C 07 D 401/06,
A 61 K 31/44,
31/40
//(C 07 D 401/06,
213:36,
213:60,
209:42)

(71) HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville, New Jersey, US

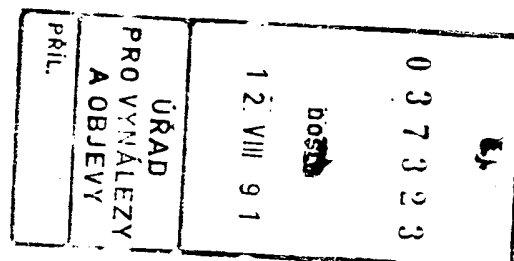
(72) Efland Richard Charles, Bridgewater, New Jersey, US
Davis Larry, Sergeantsville, New Jersey, US
Olsen Gordon Edward, Somerset, New Jersey, US

(54) 1-/Pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto sloučeniny obsahující

(57) 1-/Pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl /nižší alkylovou/ skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu, X znamená atom vodíku, atom halogenu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu a Y znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, aryl /nižší alkoxylovou/ skupinu, hydroxy-skupinu, atom halogenu, nitro-skupinu nebo aminovou skupinu, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a případně jejich geometrické a optické isomery a jejich racemické směsi. Sloučeniny jsou použitelné při léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, například při léčení Alzheimerovy nemoci.

1-/Pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto sloučeniny obsahující

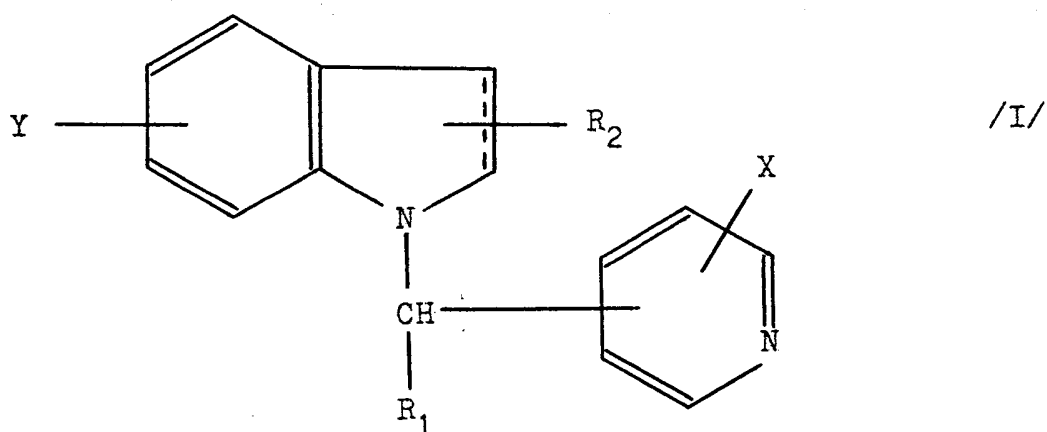
Oblast techniky



Vynález se týká 1-/pyridinylalkyl/-1H-indolů, indolínů a příbuzných analogů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 1-/pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy obecného vzorce I



ve kterém

R₁

znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu,

nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu,

X znamená atom vodíku, atom halogenu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu

a

Y znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, aryl/nižší alkoxylovou/ skupinu, hydroxy-skupinu, atom halogenu, nitro-skupinu nebo aminovou skupinu,

jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a případně jejich geometrické a optické isomery a racemické směsi.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, jejichž příkladem je Alzheimerova nemoc.

Přerušovaná čára ve výše uvedeném obecném vzorci znamená případnou dvojnou vazbu. V případě, že je tato dvojná vazba přítomna, potom sloučeniny obecného vzorce I znamenají indoly.

Uvedený chemický vzorec nebo název sloučenin zahrnuje v celé popisné části i patentových nárocích všechny geometrické a optické isomery a racemické směsi, pokud takové isomery a směsi existují. To platí i pro ostatní vzorce a názvy.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, mají dále uvedené obecné výrazy v celé popisné části a připojených patentových nárocích následující významy.

Výraz "nižší alkylová skupina" znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, neopentylovou skupinu a n-hexylovou skupinu.

Výraz "arylová skupina" znamená fenylovou skupinu, která je případně monosubstituovaná nebo disubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

Výraz "alkoxylová skupina" znamená monovalenční substituent, který je tvořen alkylovou skupinou připojenou přes etherový kyslík a mající volnou valenční vazbu vedoucí od uvedeného etherového kyslíku, například methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu a butoxylovou skupinu.

Výraz "alkenylová skupina" znamená acyklickou uhlovodíkovou skupinu, mající jednu dvojnou vazbu a obecný vzorec C_nH_{2n} , například ethylenovou skupinu a butylenovou skupinu.

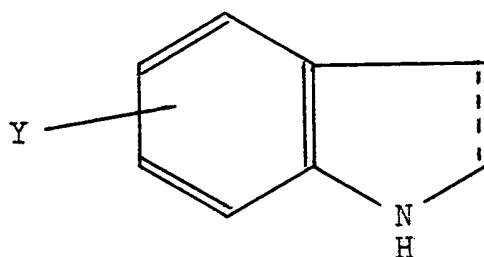
Výraz "alkinylová skupina" znamená acyklickou uhlovodíkovou skupinu, mající jednu trojnou vazbu a obecný vzorec C_nH_{2n-2} , například acetylenovou skupinu, butinovou skupinu atd..

Výraz "halogen" znamená prvek ze skupiny halogenů zahrnující fluor, chlor, brom a jod.

Sloučeniny podle vynálezu se připraví následujícím

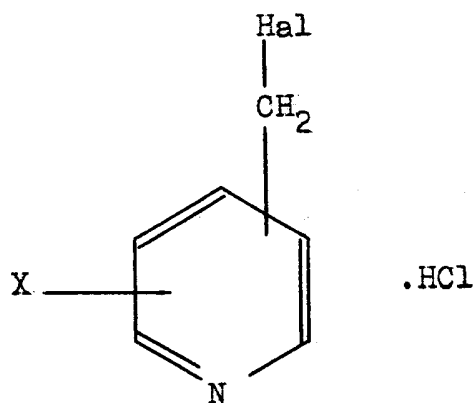
způsobem. Pokud není uvedeno jinak, mají R_1 , R_2 , X a Y výše uvedený význam.

Sloučenina obecného vzorce II

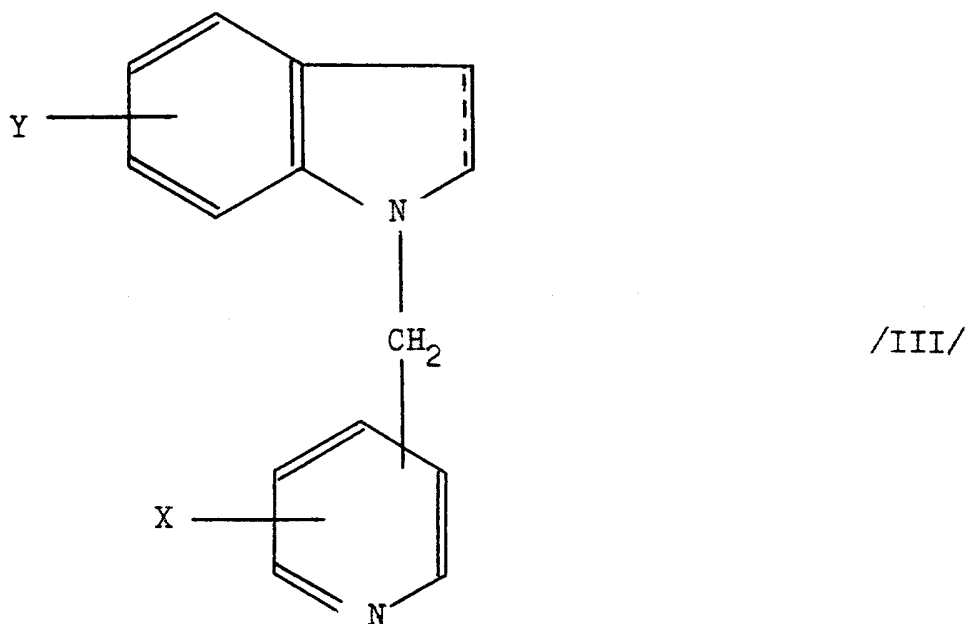


/II/

se uvede v reakci s halogenalkylpyridinhydrochloridem obecného vzorce

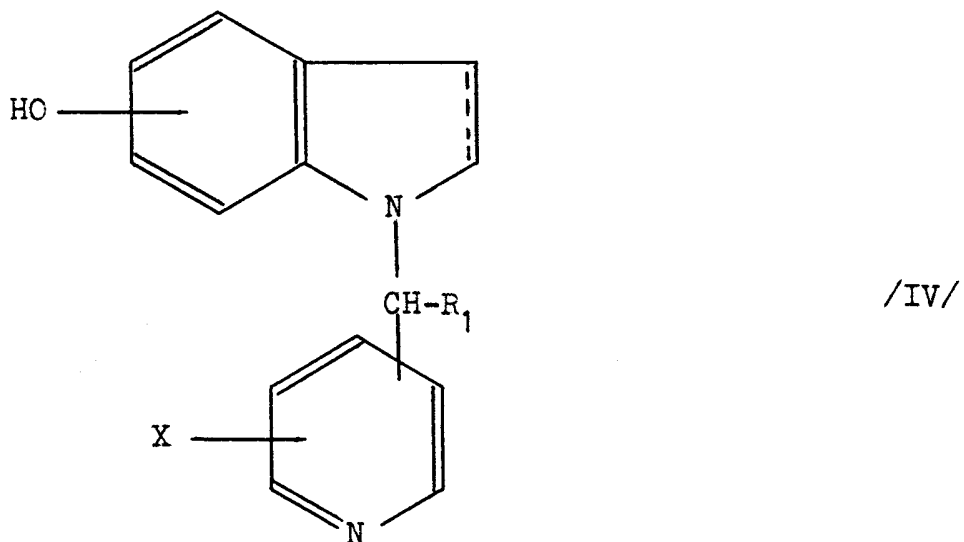


ve kterém Hal znamená atom halogenu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



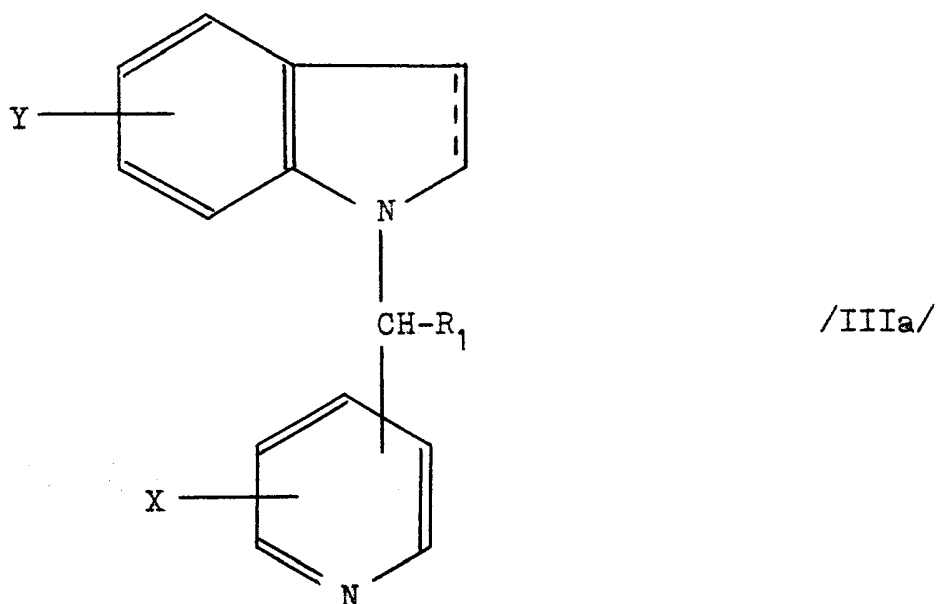
Tato reakce se typicky provádí v přítomnosti báze, jakou je hydroxid draselný, ve vhodném rozpouštědle, jakým je dimethylsulfoxid nebo dimethylformamid, při teplotě okolo až při teplotě 50 °C po dobu 1 až 20 hodin.

Sloučenina obecného vzorce III, ve kterém Y znamená fenylmethoxylovou skupinu, se hydrogenuje rutinním způsobem, například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



Katalyzátor na bázi ušlechtilého kovu se zvolí ze skupiny zahrnující paladium nebo platinu na uhlí. Tato hydrogenační reakce se typicky provádí při teplotě 20 až 70 °C po dobu 1 až 20 hodin.

Sloučenina obecného vzorce III může být uvedena v reakci s n-butyllithiem a halogenidem obecného vzorce R_1 -Hal, ve kterém R_1 má výše uvedený význam a Hal znamená chlor nebo brom, ve vhodném rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



Tato reakce se typicky provádí v tetrahydrofuranu nebo etheru při teplotě asi -80 až 0 °C po dobu 1 až 8 hodin.

Sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém Y znamená fenylmethoxylovou skupinu, se následně hydrogenuje stejným způsobem, jaký byl popsán výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R_1 neznámá atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou

použitelné při léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, jako například při léčení Alzheimerovy nemoci. Použitelnost sloučenin podle vynálezu k tomuto účelu je prokázána schopností těchto sloučenin inhibovat enzym acetylcholinesterázu a tím zvýšit hladinu acetylcholinu v mozku.

Cholinesterázový inhibiční test

Cholinesterázy se nachází v celém těle; lze je nalézt jak v mozku, tak i v séru. Avšak pouze mozková acetylcholinesteráza /AChE/ má vztah k centrální cholinergické inervaci. Předpokládá se, že oslabením právě této inervace trpí pacienti s Alzheimerovou nemocí. Dále popsanou metodou byla stanovena in vitro inhibice acetylcholinesterázové aktivity v krysím žíhaném tělísku v mozku /striatum/.

Inhibice aktivity acetylcholinesterázy in vitro v krysím žíhaném tělísku

Acetylcholinesteráza /AChE/, která bývá někdy označována jako pravá nebo specifická cholinesteráza, se nachází v nervových buňkách, skeletových svalech, hladkých svalech, různých žlázách a červených krvinkách. Acetylcholinesteráza může být odlišena od ostatních cholinesteráz substrátovou a inhibiční specifičností a regionální distribucí. Její distribuce v mozku je v korelaci s cholinergickou inervací, přičemž subfrakcionace ukazuje, že je jí nejvíce obsaženo v nervových zakončeních.

Je obecným názorem, že fyziologická role acetylcholinesterázy spočívá v rychlé hydrolýze a inaktivaci acetylcholinu. Inhibitory acetylcholinesterázy vykazují výrazný účinek v cholinergicky inervovaných efektoech a proto byly terapeuticky použity při léčení glaukomu, myastenie gravis a ochrnutí střeva. Nedávné studie však navrhují,

aby inhibitory acetylcholinesterázy byly rovněž použity při léčení Alzheimerovy demence.

Pro vyhodnocení anticholinesterázové účinnosti sloučenin podle vynálezu byla použita níže popsaná metoda, která je modifikací metody popsané Ellman-em a kol. v Biochem. Pharmacol. 7, 88 /1961/.

Metodika:

A/ Činidla

- 1/ 0,05 M fosfátový pufr, pH 7,2
 - a/ 6,85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilované vody,
 - b/ 13,40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilované vody,
 - c/ přidat a/ k b/ k dosažení pH 7,2,
 - d/ zředit 1:10;

- 2/ substrát v pufru
 - a/ 198 mg acetylthiocholinahloridu /10 mM/,
 - b/ doplnit do 100 ml 0,05 M fosfátovým pufrům pH 7,2 /činidlo 1/;

- 3/ DTNB v pufru
 - a/ 19,8 mg kyseliny 5,5-dithiobisnitrobenzoové /DTNB/ /0,5 mM/,
 - b/ doplnit do 100 ml 0,05 M fosfátovým pufrům pH 7,2 /činidlo 1/;

4. připraví se 2 mM zásobní roztok testované sloučeniny ve vhodném rozpouštědle a doplní se na daný objem 0,5 mM DTNB /činidlo 3/. Testované sloučeniny

se sériově zředí /1:10/ tak, aby finální koncentrace /v kyvetě/ byla 10^{-4} M, načež se testuje jejich účinnost. Jsou-li účinné, potom se z inhibiční aktivity následných koncentrací stanoví jejich hodnoty IC_{50} .

B/ Příprava tkáně

Krysím samečkům Wistar se oddělí hlava, oddělí mozek a z něj izolují žíhaná tělíska mozková, která se zváží a homogenizují v 19 objemech /přibližně 7 mg proteinu/ml/ 0,05 M fosfátového pufru pH 7,2 za použití Potter-Elvehjemova homogenizátoru. 25 mikrolitrový alikvot tohoto homogenizátu se přidá k 1 ml vehikula nebo různých koncentrací testované sloučeniny a směs se předinkubuje po dobu 10 minut při teplotě 37 °C.

C/ Test

Enzymová aktivita se měří spektrofotometrem Beckman DU-50. Tato metoda může být použita pro stanovení IC_{50} a pro měření kinetických konstant.

Činidla se do kyvet pro slepý a kontrolní pokus a pro testované sloučeniny přidají následovně:

slepý pokus:	0,8 ml fosfátový pufr/DTNB
	0,8 ml fosfátový pufr/substrát
kontrolní pokus:	0,8 ml fosfátový pufr/DNTB/enzym
	0,8 ml fosfátový pufr/substrát
testovaná sloučenina:	0,8 ml fosfátový pufr/DTNB/testovaná sloučenina/enzym
	0,8 ml fosfátový pufr/substrát.

Pro každý sled pokusů se výsledky slepého pokusu, představující míru případné neenzymatické hydrolýzy substrátu, automaticky odečítají od výsledků dosažených při kontrolním pokusu a při pokusech s testovanými sloučeninami. Tto automatické odečítání může být provedeno pomocí vhodného počítačového programu, který rovněž vypočte rychlost změny absorbance pro každou kyvetu.

Stanovení IC₅₀:

Koncentrace substrátu 10 mM se po zředění 1:2 při testu změní na finální koncentraci 5 mM. Koncentrace DTNB 0,5 mM poskytne finální koncentraci 0,25 mM.

$$\text{Procentická inhibice } \%/ = \frac{\text{Směrnice kontrolního pokusu} - \text{Směrnice testované sloučeniny}}{\text{Směrnice kontrolního pokusu}} \times 100 .$$

Výsledky tohoto testu pro příkladnou sloučeninu podle vynálezu a pro eserolin /referenční sloučenina/ jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Inhibice účinnosti mozkové acetylcholinesterázy

Sloučenina	Procentická inhibice %/	Dávka @
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ol	24	100 μM
eserolin /referenční slouč./	50	6,4 μM

Tato použitelnost je dále demonstrována schopností těchto sloučenin restaurovat cholinergicky deficitní paměť, prokázanou následujícím testem s temnou komůrkou.

Test s temnou komůrkou

Při tomto testu se vyhodnocuje schopnost myši zapamatovat si nepříjemnou zkušenost po dobu 24 hodin. Myš se umístí do ohraničeného prostoru, ve kterém se nachází temná komůrka. Myš se potom silným světelným zářením přinutí schovat se v uvedené temné komůrce, kde však myš dostane na elektricky vodivé podlaze elektrický šok. Myš se potom z uvedeného ohraničeného prostoru vyjme a test se opakuje po 24 hodinách za účelem zjištění, zda je myš schopna zapamatovat si učiněnou nepříjemnou zkušenost i po uvedené době 24 hodin.

Jestliže se pokusnému zvířeti před jeho prvním zavedením do uvedeného ohraničeného prostoru s temnou komůrkou podá skopolamin, o kterém je známo, že je anticholinergickým činidlem, tj. činidlem zhoršujícím paměť, potom pokusné zvíře vběhne do temné komůrky krátce potom, co bylo opětovně zavedeno po 24 hodinách do uvedeného ohraničeného prostoru. Uvedený negativní účinek skopolaminu je možné blokovat účinnou sloučeninou podle vynálezu, což se projeví delším intervalem mezi zavedením myši po 24 hodinách do uvedeného ohraničeného prostoru a jejím opětovným vstupem do uvedené temné komůrky.

Účinnost testované sloučeniny je vyhodnocena jako počet pokusných zvířat, vyjádřený v procentech, vztaženo na celkový počet pokusných zvířat tvořících skupinu pokusných zvířat, která byla při testu použita, u kterých došlo k blokování negativního účinku skopolaminu, což se projeví prodloužením intervalu mezi opětovným zavedením myši do

uvedeného ohraničeného prostoru a jejím opětovným vstupem do temné komůrky.

Výsledky tohoto testu pro dvě příkladné sloučeniny podle vynálezu a pro tacrin a pilocarpin /referenční sloučeniny/ jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Blokující sloučenina	Dávka /mg/kg těles- né hmotnosti; subkutánní aplikace/	Procentické blokování účinku skopo- laminu /%/
1-/1-/4-Pyridinyl/-bu- tyl_7-1H-indol	0,3	20
1-/4-Pyridinylmethyl/- 1H-indol	0,3 1,0	33 20
Tacrin	0,63	13
Pilocarpin	5,0	13

Účinná množství sloučenin podle vynálezu mohou být podávána pacientovi některým ze známých způsobů, například perorálně ve formě kapslí nebo tablet, parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspensí a v některých případech intravenosně ve formě sterilních roztoků. I když jsou sloučeniny podle vynálezu účinné jako takové, mohou být formulovány a podány ve formě jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí a to vzhledem ke stabilitě, schopnosti krysta-

lizace a zvýšené rozpustnosti těchto solí.

Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli zahrnují soli anorganických kyselin, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné a kyseliny chloristé, jakož i organických kyselin, například kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny octové, kyseliny jantarové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové a kyseliny šťavelové.

Účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány perorálně, například s inertním ředidlem nebo s jedlým nosičem. Tyto sloučeniny mohou být zapouzdřeny v želatinové kapsli nebo slisovány do tablet. Pro účely perorální terapeutické aplikace mohou být sloučeniny podle vynálezu smíšeny s obvyklými pomocnými látkami a použity ve formě tablet, pilulek, kapslí, elixírů, suspensí, sirupů, vaflí, žvýkacích gum a podobně. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,5 % účinné látky, přičemž toto množství účinné látky se bude měnit podle daného typu formulace a zpravidla se bude pohybovat mezi 4 až asi 75 %, vztaženo na hmotnost dané dávkovací jednotky. Množství sloučeniny podle vynálezu přítomné v takové kompozici bude odpovídat požadovanému dávkování. Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu se připraví tak, že perorální dávkovací jednotka obsahuje mezi 1,0 a 300 mg účinné látky.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a obdobné galenické formy mohou rovněž obsahovat následující přísady: pojivo, jakým je například mikrokrytalická celulóza, tragantová guma nebo želatina; excipient, jakým je například škrob nebo laktosa; desintegrační činidlo, jakým je například kyselina alginová, Primogel, kukuřičný škrob; mazivo, jakým je například stearát hořečnatý nebo Sterotex; kluzný prostředek, jakým je například koloidní oxid křemičitý; a sladidlo, jakým je například sacharosa nebo sacharín, nebo

aromatizační přísadu, jakou je silice máty peprné, methylsalicylát nebo pomerančová aromatizační přísada.

V případě, že dávkovací jednotkovou formou je kapsle, potom tato kapsle může kromě výše uvedených materiálů obsahovat také kapalný nosič, jakým je mastný olej.

Ostatní dávkovací jednotkové formy mohou obsahovat i další materiály, které modifikují fyzikální formu dávkovací jednotky, například materiály tvořící povlakové vrstvy. Takto tablety nebo pilulky mohou být ovrstveny cukrem, šelakem nebo jinými enterickými povlakovými činidly.

Sirup může vedle účinné sloučeniny nebo účinných sloučenin obsahovat také sacharosu jako sladidlo a některé konzervační přísady, barviva a aromatizační látky.

Materiály, které se používají pro přípravu uvedených kompozic, by měly být farmaceuticky čisté a v použitých množstvích i netoxické.

Za účelem parenterálního terapeutického podání mohou být účinné sloučeniny podle vynálezu inkorporovány do roztoků nebo suspensí. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,1 % výše uvedené sloučeniny podle vynálezu, i když se množství účinné sloučeniny v těchto přípravcích může pohybovat od 0,5 do asi 30 %, vztaženo na hmotnost přípravku. Množství účinné sloučeniny v takových kompozicích je takové, aby se dosáhlo požadovaného dávkování. Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu se připraví tak, aby parenterální dávkovací jednotka obsahovala 0,5 až 100 mg účinné sloučeniny podle vynálezu.

Uvedené roztoky nebo suspense mohou rovněž obsahovat následující složky: sterilní ředidlo, jakým je například voda pro injekce, fyziologický roztok, stabilní oleje,

polyethylenglykoly, glycerín, propylenglykol nebo jiná syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jakými jsou například benzylalkohol nebo methylparaben; antioxi-
dační přísady, jakými jsou například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelatizační činidla, jako například kyselinu ethylendiamintetraoctovou; pufry, jakými jsou například acetáty, citrany a fosforečnany; a činidla pro nastavení tonicity, jakými jsou například chlorid sodný nebo dextrosa. Uvedené parenterální přípravky mohou být uzavřeny v ampulích, injekčních stříkačkách pro jedno použití nebo v lékovkách ze skla nebo plastických hmot.

Jako příklady sloučenin podle vynálezu lze uvést následující sloučeniny:

5-fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol,
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ol,
1- \square 1-/4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-indol,
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol,
5-fenylmethoxy-1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-1H-indol,
1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-1H-indol-5-ol,
 \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-5-methoxy-1H-indol,
1- \square 1-/3-methoxy-4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-indol,
1- \square 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-indol,
1- \square 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl \square 7-5-fenylmethoxy-
1H-indol,
5-chlor-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol,
5-methyl-1- \square 1-/4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-indol,
3-methyl-5-fenylmethoxy-1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-
1H-indol,
1- \square 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl \square 7-3-methyl-5-fenyl-
methoxy-1H-indol,
2,3-dihydro-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol,
2,3-dihydro-1- \square 1-/4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-indol,
2,3-dihydro-5-fluor-1- \square 1-/4-pyridinyl/butyl \square 7-1H-
indol,

2,3-dihydro-5-fluor-1-[1-/4-pyridinyl/butyl]-7-1H-indol,
2,3-dihydro-1-[1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl]-7-5-methoxy-1H-indol a
2,3-dihydro-3-methyl-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol.

Příklady provedení vynálezu

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které však mají pouze ilustrativní charakter a vlastní rozsah vynálezu, daný formulací patentových nároků, nikterak neomezuje.

Příklad 1

5-Fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol

K roztoku 5-fenylmethoxy-1H-indolu /22,6 g/ ve 130 ml dimethylsulfoxidu se přidá rozemletý hydroxid draselný /18 g/ a směs se míchá při okolní teplotě po dobu dvou hodin. Směs se potom ochladí na ledové lázni, načež se k po částech v průběhu patnácti minut přidá 4-chlormethylpyridinhydrochlorid /16,4 g/. Po čtyřech hodinách míchání při okolní teplotě se reakční směs nalije do dvou litrů ledové vody a míchá po dobu deseti minut. Vyloučená sraženina se oddělí, promyje vodou a rozpustí v octanu ethylnatém. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

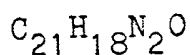
Po zfiltrování se roztok odpaří, přičemž se získá pevný produkt /asi 30 gramů/, který se rozetře s etherem, izoluje a vysuší k získání pevného produktu.

Výtěžek produktu: 27 gramů;
teplota tání: 123-125 °C.

Vzorek tohoto materiálu se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a dichlormethanu v poměru 1:2. Z příslušné frakce eluátu se získá 5-fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol ve formě pevné látky.

Teplota tání produktu: 124-125 °C.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	80,23	5,77	8,91
nalezeno	79,92	5,41	8,79.

Příklad 2

1-/4-Pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ol

K suspensi 10% paladia na uhlí /1,5 g/ v 50 ml ethanolu, předložené v Parrově hydrogenační baňce o obsahu 500 ml, se přidá suspence 5-fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indolu ve 200 ml ethanolu. Takto získaná směs se třepe při teplotě 50 °C po dobu jedné hodiny pod tlakem vodíku 0,36 MPa, načež se ochladí, katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá pevný produkt.

Výtěžek produktu: 10 gramů;
teplota tání: 178 °C /za rozkladu/.

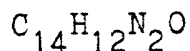
Vzorek tohoto materiálu se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije 2% roztok methanolu v dichlormethanu. Z příslušné frakce eluátu se po odpaření získá 1-/4-pyridi-

nylmethyl/-1H-indol-5-ol ve formě pevné látky.

Výtěžek produktu: 2,3 gramu;

teplota tání: 185-186 °C.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	74,98	5,40	12,49
nalezeno	74,76	5,46	12,34.

Příklad 3

1-/4-Pyridinylmethyl/-1H-indol

K hydroxidu draselnému /34 g/ ve 200 ml dimethylsulfoxidu se přidá indol /20 g/, přičemž přídavek dimethylsulfoxidu se provádí po částech a směs se potom míchá po dobu 90 minut při pokojové teplotě. Potom se ke směsi po částech přidá 4-chlormethylpyridinhydrochlorid /10 g/ a směs se míchá po dobu čtyř hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se potom nalije do vody a extrahuje čtyřikrát etherem.

Organické frakce se sloučí a promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselá vodná fáze se potom zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje třikrát etherem. Organické frakce se sloučí a promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Po zfiltrování se rozpouštědlo odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

Výtěžek produktu: 14,5 gramu.

Tento produkt se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije 50% roztok octanu ethylnatého v dichlormethanu. Po odpaření příslušné frakce eluátu se získá 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol ve formě pevné látky.

Výtěžek produktu: 10,5 gramu;

teplota tání: 65-68 °C.

Elementární analýza:

$C_{14}H_{12}N_2$	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	80,74	5,81	13,45
nalezeno	80,59	5,87	13,45.

Příklad 4

1-[1-/4-Pyridinyl/butyl]-1H-indol

K roztoku 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indolu /4,0 g/ ve 100 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu -78 °C se přidá n-butyllithium /7,6 ml/, přičemž přidavek n-butyllithia se provádí po kapkách a směs se potom míchá po dobu 45 minut. Ke směsi se potom po kapkách přidá 1-brompropan /2,34 g/ a směs se míchá po dobu 3,5 hodin, přičemž se teplota reakční směsi nechá vystoupit na 0 °C. Ke směsi se přidá voda, načež se extrahuje octanem ethylnatým. Organická vrstva se promyje vodou a vysuší /nasycený NaCl, bezvodý $MgSO_4$ /. Po zfiltrování se rozpouštědlo odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

Výtěžek produktu: 3,8 gramu.

Tento olejovitý produkt se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije 50% roztok octanu ethylnatého v dichlor-methanu. Po odpaření příslušné frakce eluátu se získá 1-[1-/4-pyridinyl/butyl]-1H-indol ve formě pevné látky.

Výtěžek produktu: 2,65 gramu;

teplota tání: 91-94 °C.

Elementární analýza:

$C_{17}H_{18}N_2$	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	81,56	7,25	11,19

nalezeno 81,66 7,32 11,22

Příklad 5

5-Fenylmethoxy-1-[1-/4-pyridinylbutyl]-7-1H-indoloxalát

K roztoku 5-fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indolu /11,4 g/ ve 120 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu -78°C se přidá n-butyllithium /2,5 M roztok v hexanu, 14,4 ml/ a roztok se míchá při teplotě -78°C po dobu jedné hodiny. 1-Brobpropan /30 ml/ se přidá k uvedenému roztoku a směs se potom nechá v průběhu dvou hodin ohřát na teplotu okolí. Reakční směs se potom nalije do 300 ml vody, míchá po dobu pěti minut a extrahuje dvakrát octanem ethylnatým. Organická vrstva se potom promyje vodou a vysuší /nasycený roztok chloridu sodného, bezvodý síran hořečnatý/. Po zfiltrování se odpaří rozpouštědlo, přičemž se získá olejovitý produkt.

Výtěžek produktu : 13,5 gramu.

Tento olejovitý produkt se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a dichlormethanu v poměru 1:2. Po odpořání příslušné frakce eluátu se získá olejovitý produkt.

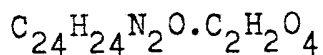
Výtěžek produktu: 8,2 gramu.

Jednogramový alikvot tohoto olejovitého produktu se rozpustí v 10 ml methanolu a k takto získanému roztoku se přidá roztok kyseliny šťavelové /0,3 g/ v 5 ml methanolu. Roztok se zředí 150 ml etheru a rezultující sraženina se oddělí a vysuší k získání 5-fenylmethoxy-1-[1-/4-pyridinylbutyl]-7-1H-indoloxalátu.

Výtěžek produktu: 1,2 gramu;

teplota tání: 148-149 °C.

Elementární analýza:



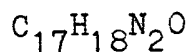
	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	69,94	5,87	6,28
nalezeno	70,09	5,83	6,22.

Příklad 6

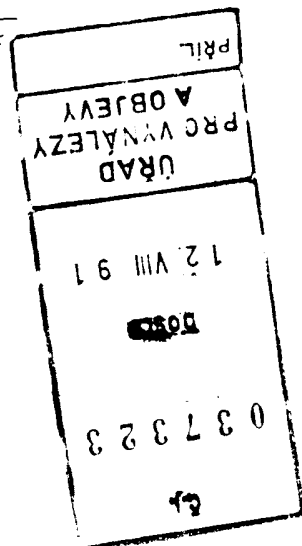
1- \square 1-/4-Pyridinylbutyl/ \square 7-1H-indol-5-ol

K suspensi 1,0 g 10% paladia na uhlí v 50 ml ethanolu se přidá roztok 5-fenylmethoxy-1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-1H-indolu /7,2 g/ ve 200 ml ethanolu. Po jednohodinovém třepání při teplotě 50 °C pod tlakem vodíku 0,35 Mpa se hydrogenační katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří k získání pevného zbytku, který se rozetře s hexanem, přičemž se získá 1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square 7-1H-indol-5-ol. Výtěžek produktu: 5 gramů; teplota tání: 73-75 °C.

Elementární analýza:

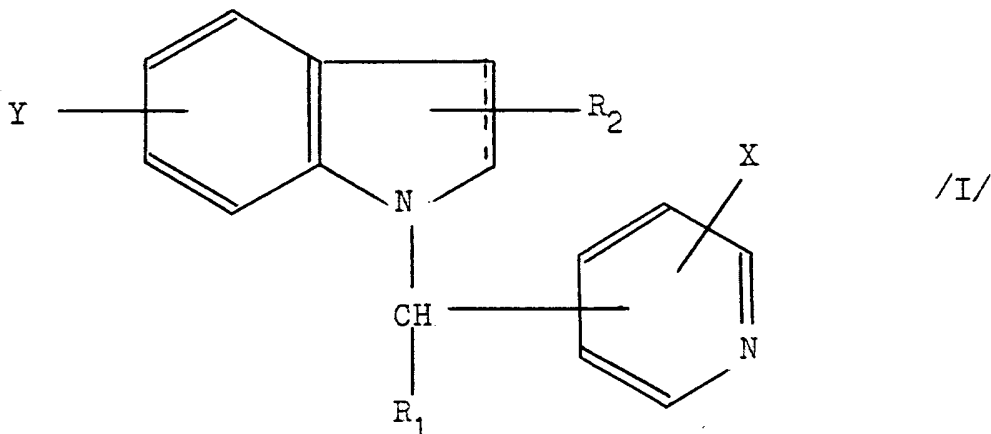


	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	76,66	6,81	10,52
nalezeno	76,23	6,86	10,13.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 1-/Pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu,
- R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu,
- X znamená atom vodíku, atom halogenu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu,

a
Y znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, aryl/nižší alkoxylovou/ skupinu, hydroxy-skupinu, atom halogenu, nitro-skupinu nebo aminovou skupinu,

jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a případně jejich geometrické a optické isomery a jejich racemické směsi.

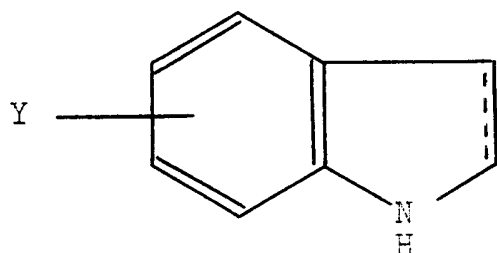
2. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m, že v obecném vzorci I Y znamená aryl/nižší alkoxy/ skupinu.

3. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že v obecném vzorci I Y znamená hydroxy-skupinu.

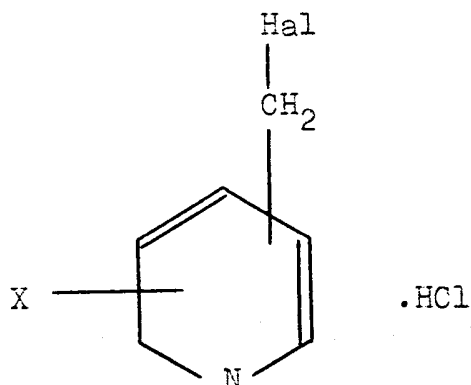
4. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m, že v obecném vzorci I Y znamená atom vodíku.

5. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m, že jsou zvoleny ze skupiny zahrnující 5-fenylmethoxy-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol, 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ol, 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol, 1- \square 1-/4-pyridinyl/-butyl \square -1H-indol, 5-fenylmethoxy-1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square -1H-indol a 1- \square 1-/4-pyridinylbutyl/ \square -1H-indol-5-ol.

6. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č e n ý t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém Y znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, aryl/nižší alkoxylovou/ skupinu, hydroxy-skupinu, atom halogenu, nitro-skupinu nebo aminovou skupinu, uvede v reakci s halogenpyridinhydrochloridem vzorce



ve kterém Hal znamená atom halogenu, v přítomnosti báze a ve vhodném rozpouštědle.

7. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje sloučeninu podle bodu 1 obecného vzorce I v množství účinném pro zmírnění paměťové dysfunkce charakterizované cholinergickým deficitem a její farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Způsob léčení pacienta trpícího paměťovou dysfunkcí charakterizovanou cholinergickým deficitem, v y z n a ě n ý t í m, že se tomuto pacientovi podá účinné množství sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I.

Zastupuje :