SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 865

(21) Číslo prihlášky: **656-97**

(22) Dátum podania prihlášky: **27. 11. 1995**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 8. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **321402**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 11. 1994**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **14. 1. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **01/1998**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **25. 6. 2001**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP95/02400**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/16938**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D 209/14
C07D 209/16
A61K 31/40

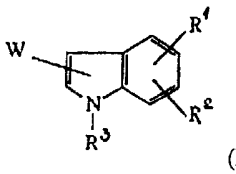
(73) Majiteľ: **Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka-shi, Osaka, JP;**

(72) Pôvodca: **Kato Shiro, Sakai-shi, Osaka, JP;**
Harada Hiroshi, Suita-shi, Osaka, JP;
Hirokawa Yoshimi, Ikoma-shi, Nara, JP;
Yoshida Naoyuki, Sakai-shi, Osaka, JP;
Kawashima Hitoshi, Osaka-shi, Osaka, JP;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Indolový derivát a jeho optický izomér, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Indolové deriváty všeobecného vzorca (I), ich soli a optické izoméry, ktoré majú veľkú stimulujúcu aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom a výbornú adrenoceptorovú selektivitu a sú vhodné na profylaxiu a liečenie obezity a cukrovky; spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ako účinnú zložku obsahuje indolový derivát alebo jeho soľ samotný alebo spolu s farmaceuticky vhodným nosičom alebo riedidlom.



(I)

SK 281865 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka indolového derivátu a jeho optického izoméru, spôsobu jeho prípravy a farmaceutického prostriedku s jeho obsahom. Tento indolový derivát má veľkú stimulačnú aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom a výbornú adrenoceptorovú selektivitu.

Doterajší stav techniky

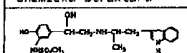
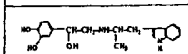
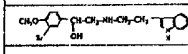
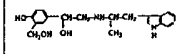
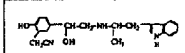
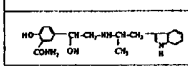
Je známe, že β receptory sympatického nervového systému sú dvojakého typu; β_1-receptory a β_2-receptory. Doteraz boli klinicky používané ako promótory srdcovej činnosti alebo vazopresory, stimulátory β_1-adrenergických receptorov a ako bronchodilatátory, β_2- adrenergických receptorov.

V súčasnosti boli objavené a izolované ako tretí typ β--adrenergických receptorov β_3-adrenergické receptory, ktoré sa odlišujú od menovaných podtypov (Emorine, L. J. a spol., Science, 245, 1118 - 1121 (1989). β_3-adrenergické receptory sú prítomné v hnedých tukových bunkách a predpokladá sa, že majú termogenickú aktivitu pri lipolýze bielych tukových buniek naviazaných k podkožným tkanivám alebo vnútorným orgánom, čo znamená, že β_3-adrenergické receptory sú jednou z príčin obezity. Okrem toho bolo publikované, že rozhodujúce štádium cukrovky nezávislej od inzulínu, môže byť spájané s β_3-adrenergickými receptormi.

Pokiaľ látky stimulujúce β_3-adrenergické receptory pôsobia súčasne aj na β_1-adrenergické a β_2-adrenergické receptory, môžu tieto mať niektoré vedľajšie účinky, ako je hyperfunkcia srdca, trasenie rúk a nôh a podobne, preto bolo potrebné vyvinúť liek, ktorý má stimulujúcu aktivitu na β_3-adrenergické receptory, ale zároveň neaktivujúci (alebo veľmi slabo aktivujúci) β_1-adrenergické ani β_2-adrenergické receptory. V predloženom opise a v nárokoch sú látky, ktoré majú také vlastnosti a ktoré sa nazývajú ako látky s výbornou adrenoreceptorovou selektivitou". Ako „látky stimulujúce β_3-adrenergické receptory boli publikované BRL35135 hydrobromid metylesteru (R*,R*)-(±)-14--[2-[(3-chlorofenyl)-2-hydroxyetylaminolpropylfenoxyl-octovej kyseliny; Japanese Patent Second Publication (Kokoku) No. 26744/1988 a European Patent Publication No. 23385, SR-58611A (R,S)-N-(7-etoxykarbonylmetoxy--1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-2-(3-chlórfenyl)-2-hydroxy-etánamín hydrochlorid; Japanese Patent First Publication (Kokai) No. 66152/1989 and European Patent Publication No. 255415), atď. Uvedené zlúčeniny BRL35135 a SR--58611 A sa ale úplne odlišujú od zlúčenín v súlade s predkladaným vynálezom, a to tým, že to nie sú indolové deriváty.

Ďalej v tabuľke 1 sú uvedené známe indolové deriváty.

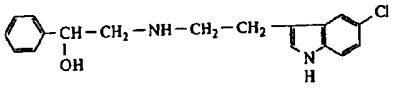
Tabuľka 1

Chemická štruktúra	Farmakolog. aktivita	Literatúra
	stimuluje β_2-adrenergické receptory	German Patent Publication No. 3407861
	inhibitor centrálnej nervovej sústavy	British Patent Publication No. 861,428
	antibakteriálna aktivita	J. Org. Chem. 56, 4403-4407 (1991)
	stimuluje β_3-adrenergické receptory	Japanese Patent Second Publication (Kokoku) No. 2653/1971
	stimuluje β_3-adrenergické receptory	Japanese Patent First Publication (Kokai) No. 139041/1977
	blokuje aktivitu β_3-adrenergických receptorov	J. Med. Chem. 25, 670-679 (1982)

Tieto látky však majú chemickú štruktúru odlišnú od zlúčenín v súlade s predpokladaným vynálezom, pretože na benzénovom kruhu majú dva substituenty a na indolovom jadre nemajú žiadne substituenty. Ďalej v týchto prácach nebola nikde uvedená aktivita stimulujúca β_3-adrenergické receptory.

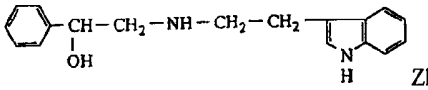
O nasledujúcich zlúčeninách je známe, že majú chemickú štruktúru podobnú viac zlúčeninám v súlade s predpokladaným vynálezom ako látky, ktoré sú uvedené v tabuľke 1.

Napríklad J. Farm. Farmacol., 17, 742 - 746 (1965) uvádza nasledujúcu zlúčeninu A.



Zlúčenina A

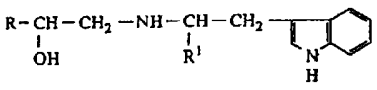
Acta. Polon. Farm., 31, 407 - 410 (1981), Chem. Abstrs., 96, 142543k (1982) uvádza nasledujúcu zlúčeninu B.



Zlúčenina B

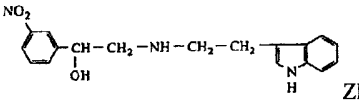
Uvedené zlúčeniny A a B majú inú chemickú štruktúru ako zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom, pretože nemajú žiadny substituent na benzénovom kruhu a ani žiaden substituent zodpovedajúci substituentu R_5 uvedenej zlúčeniny v súlade s predpokladaným vynálezom.

Chem. Abstr., 109, 128763n (1988) uvádza N-indolylalkylamino-1-aryl substituovaný alkanolový derivát všeobecného vzorca (VIII):



(VIII),

kde R je fenyl, m- alebo p-nitrofenyl, atď. a R_1 je atóm vodíka alebo metyl, uvedená zlúčenina má inú chemickú štruktúru ako zlúčeniny v súlade s predpokladaným vynálezom, pretože substituent na benzénovom kruhu je nitroskupina a na indolovom jadre nie je žiaden substituent. Zlúčenina uvedeného vzorca (VIII) je hlavne zlúčenina nasledujúceho vzorca C.



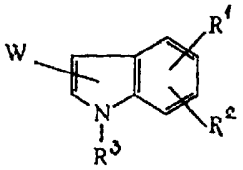
Zlúčenina C

Zlúčenina v súlade s predpokladaným vynálezom lepšie stimuluje aktivitu β_3-adrenergických receptorov ako uvedené zlúčeniny A, B a C, čo dokazujú uvedené farmakologické experimenty.

Predmetom predpokladaného vynálezu je teda získanie nového indolového derivátu alebo jeho soli, ktoré majú veľkú stimulujúcu aktivitu na β_3-adrenergické receptory a výbornú adrenoreceptorovú selektivitu.

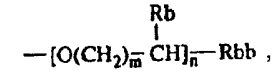
Podstata vynálezu

Predpokladaný vynález sa týka indolového derivátu všeobecného vzorca (I):

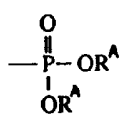


(I),

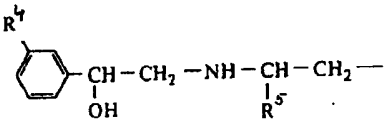
kde R^1 je nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxy skupinou, fenylsulfonylamino skupinou, nižšou alkylsulfonylamino skupinou nižšou mono alebo dialkylaminosulfonyl skupinou a až d, alebo spolu s R^2 tvorí metyléndioxy skupiny. Uvedená metyléndioxy skupina je nesubstituovaná alebo substituovaná karboxy skupinou alebo nižšou alkoxykarbonyl skupinou,
a skupina vzorca: -X-Ra (kde X je O, S alebo NH, Ra je atóm vodíka alebo nižší alkyl, za predpokladu, že pokiaľ X je S potom Ra je nižší alkyl);
b skupina vzorca:



(kde Rb je atóm vodíka, nižší alkyl, nižšia alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina, Rbb je nižšia alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina, m je celé číslo 0 až 3, a n je 0 alebo 1);
c skupina vzorca: $-O(CH_2)_p$-Rc (kde Rc je nižšia alkanoylová skupina, hydroxy skupina, kyano skupina, fenylová skupina, nižšia mono- alebo dialkylaminokarbonylová skupina alebo skupina vzorca:



(kde R^A je atóm vodíka alebo nižší alkyl), p je celé číslo 1 až 4);
d skupina vzorca: $-Y-(CH_2)_q$-Rd (kde Y je NH alebo S, Rd karboxylová skupina alebo nižšia alkoxykarbonylová skupina, q je celé číslo 1 až 4);
R^2 je atóm vodíka, halogénu, nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná hydroxy skupinou, hydroxy skupina, nižšia alkoxy skupina alebo uvedená skupina b alebo c, alebo spolu s R^1 tvorí metyléndioxy skupiny. Uvedená metyléndioxy skupina je nesubstituovaná alebo substituovaná karboxy skupinou alebo nižšou alkoxykarbonylovou skupinou,
R^3 je atóm vodíka alebo nižší alkyl;
W je skupina vzorca (II), ktorá sa viaže v pozícii 2- alebo 3- k indolovému jadru:



(II),

kde R^4 je atóm halogénu alebo trifluórmetylová skupina a R^5 je nižšia alkylová skupina, alebo jej soľ.

Charakteristické znaky štruktúry zlúčeniny (I) v súlade s predkladaným vynálezom sú:
1. v polohe 3 benzénového kruhu substituentu W je špecifický atóm alebo skupina;
2. substituent R^5 je nižší alkyl;
3. v polohách 4 až 7 indolového jadra špecifické substituenty R^1 a R^2;
4. v polohách 2 a 3 indolového jadra substituent W.

Na uvedených charakteristických znakoch štruktúry zlúčenín v súlade s predpokladaným vynálezom je založená veľká stimulujúca aktivita na β3-adrenergické receptory a výborná adrenoceptorová selektivita zlúčenín v súlade s predpokladaným vynálezom.

Ďalej nasleduje vysvetlenie pojmov použitých v opise a v nárokoch.

Skupina označená ako „nižšia" má 1 až 4 uhlíkové atómy. „Nižší alkyl" označuje metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sekundárny butyl, terciálny butyl atď. výhodne metyl, etyl, propyl a izopropyl. „Nižší alkyl substituovaný hydroxy skupinou" označuje hydroxymetyl a 2-hydroxyetyl. „Nižšia alkylsulfonylamino skupina" označuje metylsulfonylamino, etylsulfonylamino. „Nižšia mono- alebo dialkylaminosulfonylová skupina" označuje monometylaminosulfonyl, dimetylaminosulfonyl, monoetylaminosulfonyl, dietylaminosulfonyl. „Nižšia alkoxykarbonylová skupina" označuje metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl. „Nižšia alkanoylová skupina" označuje acetyl, propionyl. „Nižšia mono- alebo dialkylaminokarbonylová skupina" označuje metylaminokarbonyl, dimetylaminokarbonyl, metyletylaminokarbonyl. „Atóm halogénu" označuje fluór, chlór, bróm, jód, výhodne fluór, chlór, bróm, výhodnejšie fluór a chlór. „Nižšia alkoxy skupina" označuje metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sekundárne butoxy, terciálne butoxy skupiny. „Nižší alkoxykarbonyl-nižšia alkoxy skupina" označuje metoxykarbonylmetoxy, 1-metoxykarbonyletoxy, 2-metoxykarbonyletoxy, 1-metoxykarbonylpropoxy, 3-metoxykarbonylpropoxy. „Karboxy-nižšia alkoxy skupina" označuje karboxymetoxy, 1-karboxyetoxy,2-karboxyetoxy, 1-karboxypropoxy, 3-karboxypropoxy. „Fenyl-nižšia alkoxy skupina" označuje benzyloxy, fenetyloxy.

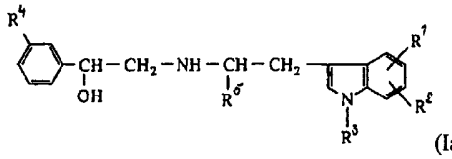
Soľ zlúčeniny (I) v súlade s predkladaným vynálezom je kyslá adičná soľ, výhodne farmaceuticky vhodná kyslá adičná soľ. Kyslá adičná soľ je soľ anorganickej kyseliny (chlorovodíkovej, brómovodíkovej, jódovodíkovej, sírovej, fosforečnej) alebo organickej kyseliny (šťaveľovej, maleínovej, fumarovej, mliečnej, malónovej, citrónovej, vínnej, benzoovej, metánsulfónovej). Okrem toho, zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom, ktoré majú v substituente R^1 alebo R^2 karboxylovú skupinu, tvoria soli alkalických kovov alebo organických zásad (sodík, draslík, trietylamín,

tributylamín, diizopropyletylamín, N-metylmorfolín, dicyklohexylamín).

Tieto kyslé adičné soli a soli alkalických kovov alebo organických zásad tvoria hydráty a solváty, ktoré tiež obsahuje predkladaný vynález.

Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom všeobecného vzorca (I) majú dva asymetrické atómy uhlíka. Vo vzorci (II) je to uhlík nesúci hydroxy skupinu a uhlík nesúci R^5. Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom preto tvoria štyri stereoizoméry. Predkladaný vynález obsahuje opticky aktívne a racemické zlúčeniny a ich zmesi.

Výhodná zlúčenina v súlade s predkladaným vynálezom je zlúčenina (a jej soľ) všeobecného vzorca (Ia)



(Ia),

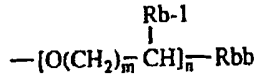
kde v polohe 3 indolového jadra substituent W a R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 sú definované.

Zvlášť výhodná zlúčenina v súlade s predkladaným vynálezom je zlúčenina (a jej soľ) všeobecného vzorca (Ia), kde R^1 je v polohe 5, 6 alebo 7 indolového jadra a R^2 je atóm vodíka, alebo zlúčenina (a jej soľ) všeobecného vzorca (Ia), kde R^2 je skupina iná ako vodík a jedna zo skupín R^1 a R^2 je v polohe 6 indolového jadra a druhá v polohe 7.

Inou výhodnou zlúčeninou v súlade s predkladaným vynálezom je indolový derivát (a jeho soľ) všeobecného vzorca (Ia), kde R^1 je nižší alkyl substituovaný skupinou hydroxy, fenylsulfonylamino, nižším alkylsulfonylamino, nižším dialkylsulfonylamino alebo nasledujúcou skupinou a, b-1, c-1 alebo d;

a skupina všeobecného vzorca -X-Ra (kde X a Ra sú definované);

b-1 skupina všeobecného vzorca



(kde Rb-1 je atóm vodíka alebo nižší alkyl a Rbb, m a n sú definované);

c-1 skupina všeobecného vzorca $-O(CH_2)_p$-Rc-1 (kde Rc-1 je nižší alkanoyl, fenyl, nižšia monoalkylaminokarbonylová skupina a p je definované);

d skupina všeobecného vzorca -Y-$(CH_2)_q$-Rd (kde Y, Rd a q sú definované);

R^2 je atóm vodíka, halogénu, nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxy skupinou, nižšou alkoxy skupinou alebo uvedenou skupinou ad b-1 alebo c-1 a alebo jej soľ.

Z uvedených zlúčenín je výhodný hlavne indolový derivát vzorca (Ia), kde R^1 je nižšia alkoxy skupina, nižší alkyl, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižší alkoxykarbonyl-nižšia alkoxy skupina, karboxy nižšia alkoxy skupina, fenyl nižšej alkoxy skupiny alebo nižšia dialkylaminosulfonylová skupina, R^2 atóm vodíka, halogénu, alkoxy skupina, nižší alkyl, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižší alkoxykarbonyl-nižšia alkoxy skupina, karboxy nižšia alkoxyskupina alebo fenyl nižšia alkoxyskupina, R^3 je vodíkový atóm, R^4 je atóm halogénu a R^5 je metyl alebo jej soľ.

Ešte výhodnejší je indolový derivát vzorca (Ia), kde R^1 je metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, metyl, metoxykarbonyl, metoxykarbonylmetoxy, karboxymetoxy, benzyloxy alebo dimetylaminosulfonylová skupina, R^2 je atóm vodíka alebo metoxy skupina, R^3 je vodíkový atóm, R^4 je atóm chlóru a R je metyl alebo jeho soľ.

Najvýhodnejší je indolový derivát vzorca (Ia), kde R^1 je metoxy, etoxy, metoxykarbonyl, metoxykarbonylmetoxy alebo karboxylmetoxylová skupina, ktorá je v polohe 6 alebo 7 indolového jadra, R^2 a R^3 sú atómy vodíka, R^4 je atóm chlóru a R^5 je metyl alebo jej soľ.

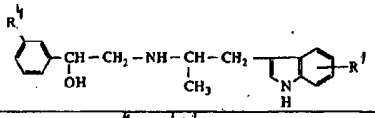
Reprezentanti najvýhodnejších zlúčenín:

1. 2-[3(7-Metoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-chlórfenyl)etanol
2. 2-[3(7-Etoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-chlórfenyl)etanol
3. 2-[3(7-Metoxykarbonylmetoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-chlórfenyl)etanol
4. 2-[3(7-Karboxymetoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1--(3-chlórfenyl)etanol

a ich optické izoméry a soli.

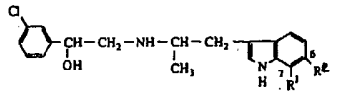
V tabuľke 2, 3 a 4 sú uvedené reprezentatívne zlúčeniny, ktorých sa týka predkladaný vynález tento obsahuje aj ich soli).

Tabuľka 2



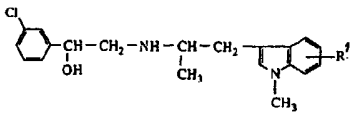
R^1	R^4	R^1	R^4
6-OH	Cl	7-OC_2H_4COOH	Cl
6-COOH	Cl	7-$OCH(CH_3)_2$	Cl
6-OCH_2COCH_3	Cl	7-$OC_2H_4COOCH_3$	Cl
6-$OCH_2CONHCH_3$	Cl	7-OCH_2COCH_3	Cl
6-SCH_2COOH	Cl	7-$OCH_2CONHCH_3$	Cl
6-SCH_2COOCH_3	Cl	7-OCH_2CH_2OH	Cl
6-$NHCH_2COOH$	Cl	7-OCH_2CN	Cl
6-$NHCH_2COOCH_3$	Cl	7-$OCH(COOH)_2$	Cl
6-$NHSO_2CH_3$	Cl	7-$OCH(COOCH_3)_2$	Cl
6-$NHSO_2Ph$	Cl	7-SCH_3	Cl
7-OH	Cl	7-SCH_2COOH	Cl
7-SCH_2COOCH_3	Cl	7-CH_2OH	Cl
7-$NHCH_2COOCH_3$	Cl	7-COOH	Cl
7-$NHCH_2COOH$	Cl	7-$COOCH_3$	Cl
7-$NHSO_2Ph$	Cl	7-$OCH(CH_3)COOH$	Cl
7-$NHSO_2CH_3$	Cl	7-$OCH(CH_3)COOCH_3$	Cl
7-NH_2	Cl	7-$SO_2N(CH_3)_2$	Cl
7-OCH_3	CF_3	6-$COOCH_3$	CF_3
7-OC_2H_5	CF_3	6-OCH_2COOH	CF_3
7-$COOCH_3$	CF_3	6-OCH_2COOCH_3	CF_3
7-OCH_2COOH	CF_3	7-OCH_2COOCH_3	CF_3
7-OCH_3	Cl	7-OC_2H_5	Cl
6-OCH_3	Cl	7-OCH_2Ph	Cl
6-CH_3	Cl	7-CH_3	Cl
6-OCH_2COOCH_3	Cl	6-$COOCH_3$	Cl
4-OCH_3	Cl	4-CH_3	Cl
6-$SO_2N(CH_3)_2$	Cl	6-OCH_2COOH	Cl
7-OCH_2COOCH_3	Cl	6-CH_2OH	Cl
7-$O(CH_2)_2CH_3$	Cl	7-OCH_2COOH	Cl

Tabuľka 3



R^1	R^2	R^1	R^2
OCH_3	F	OCH_3	$OC_2H_4COOCH_3$
OCH_3	OCH_2COOH	OC_2H_5	F
OCH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OCH_3
OCH_3	OH	OC_2H_5	OC_2H_4COOH
OCH_3	$OCH(CH_3)COOH$	OC_2H_5	OC_2H_5
OCH_3	OCH_2COOCH_3	OC_2H_5	OCH_2COOH
OCH_3	$OCH(CH_3)COOCH_3$	OCH_2COOH	OC_2H_5
OCH_2COOH	OCH_2COOH	OH	OCH_3
OCH_2COOCH_3	OCH_3	OH	$OCH(CH_3)COOH$
OC_2H_4COOH	OC_2H_5		$-O-CH_2-O-$
OCH_2COOH	OCH_3		$-O-C(COOH)_2-O-$
OC_2H_4COOH	OC_2H_4COOH		$-O-C(COOCH_3)_2-O-$
OCH_3	OCH_3		

Tabuľka 4



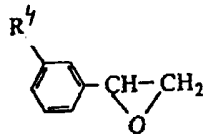
R^1*	R^1	R^1	R^1
OCH_3	OCH_2COOH	OCH_2COOCH_3	OC_2H_4COOH
CH_3	$COOCH_3$	OC_2H_5	$O(CH_2)_2CH_3$

* Substituent R^1 je v polohe 6 alebo 7 indolového jadra.

Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom sa pripravujú nasledujúcimi postupmi.

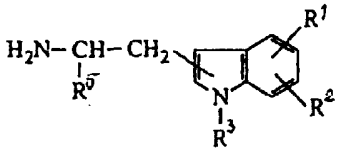
Postup a

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) v súlade s predkladaným vynálezom sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



(III),

kde R^4 je definovaný so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV):



(IV),

kde R^1, R^2, R^3 a R^5 sú definované, alebo ich soli.

Reakcia prebieha vo vhodnom rozpúšťadle alebo bez rozpúšťadla. Rozpúšťadlo sa vyberie podľa typu východiskových látok. Použiť sa môžu alkoholy (metanol, etanol, izopropanol), ketóny (acetón, metyletylketón), halogénované uhľovodíky (metylénochlorid, chloroform), étery (dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán), aromatické uhľovodíky (benzén, toluén), etylacetát, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxid. Tieto rozpúšťadlá je možné použiť samostatne alebo v zmesi. Okrem toho, pokiaľ je zlúčenina (IV) vo forme kyslej adičnej soli kyseliny chlorovodíkovej, brómovodíkovej alebo šťaveľovej, maleínovej, fumarovej, prebieha reakcia v prítomnosti zásady. Príkladom zásady je hydrouhličitan alkalického kovu ako hydrouhličitan sodný, hydrouhličitan draselný, uhličitan alkalického kovu ako uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo organické zásady ako trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, N-metylmorfolín. Ďalej reakcia prebieha v prítomnosti uvedenej zásady, pokiaľ substituenty R^1 alebo R^2 obsahujú karboxylové funkcie.

Reakčná teplota závisí od použitých východiskových látok. Obvykle je v rozsahu od izbovej teploty do 150 °C, výhodne od 25 do 100 °C.

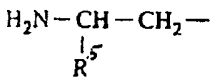
Pri postupe a majú obidve východiskové látky III a IV asymetrické uhlíkové atómy. Reakcia prebieha pri zachovaní konfigurácie (získaním požadovanej látky I s rovnakou konfiguráciou).

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) s R,R konfiguráciou sa teda získa z východiskovej látky III s konfiguráciou R a látky TIV tiež s konfiguráciou R.

Opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (III) je možné pripraviť podľa publikácie Bloom, J. O. a spol., J. Med. Chem., 35, 3081 - 3084 (1992) alebo Eliel, E. L. a Delmonte, D. W., J. Org. Chem., 21, 596 - 597 (1956). Opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (IV) je možné pripraviť podľa publikácie Repke, D. B. a Ferguson, W. J., J. Heterocycl., Chem., 12, 775 - 778 (1976).

Východiskovú zlúčeninu všeobecného vzorca (IV) je možné pripraviť podľa publikácie J. Org. Chem., 25, 1548 - - 1558 (1960).

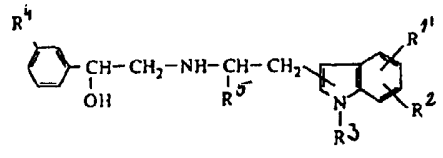
Okrem východiskovej zlúčeniny (IV), je možné pripraviť aj zlúčeninu (IV), kde je v polohe 3 indolového jadra zvyšok



kde R^5 je definovaný (J. Org. Chem., 51, 4294 - 4295 (1986)).

Postup b

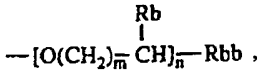
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) v súlade s predkladaným vynálezom, kde je substituent R^1 viac ohraničený substituent $R^{1'}$, t. j. zlúčenina všeobecného vzorca (I-b):



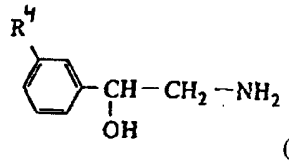
(I-b),

kde $R^{1'}$ je nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxy skupinou, fenylsulfonylamino skupinou, nižšou alkylsulfonylamino skupinou, nižšou mono- alebo dialkylsulfonylamino skupinou alebo skupinou a', b, c, alebo d', alebo v spojení s R^2 tvorí metyléndioxy skupinu nesubstituovanú, alebo nesubstituovanú karboxy skupinou, alebo nižšou alkokykarbonylovou skupinou;
a' je skupina -X'-Ra (kde X' je O alebo S, Ra je definovaný s tým, že pokiaľ X' je síra, potom je Ra nižší alkyl;

b skupina

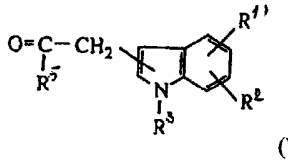


(kde Rb, Rbb m a n sú definované;
c skupina -O-$(CH_2)_p$-Rc (kde Rc a p sú definované);
d´ skupina -Y´-$(CH_2)_q$-Rd (kde Y´ je S a Rd a q sú definované);
sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (V):



(V),

kde R^4 je definovaný, so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI):



(VI),

kde $R^{1´}$, R^2, R^3 a R^5 sú definované, pri redukčných podmienkach.

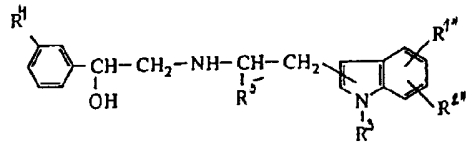
„Reakcia pri redukčných podmienkach" znamená v tomto postupe reakciu zlúčeniny (V) so zlúčeninou (VI) v prítomnosti redukčného činidla alebo katalyzátora, ktorý redukuje len imínovú časť vzniknutú reakciou a nie karbonylovú skupinu.

Redukčným činidlom je kyanobórohydrid sodný a katalyzátorom paládium, oxid platičitý.

Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti redukčného činidla alebo katalyzátora vo vhodnom rozpúšťadle. Rozpúšťadlom sú alkoholy, výhodne etanol a metanol. Reakcia sa vykonáva pri teplote 20 až 80 °C pri použití redukčného činidla a pri teplote 10 až 250 °C pri použití katalyzátora.

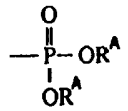
Postup c

Zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde substituenty R^1 a R^2 neobsahujú karbonylovú skupinu alebo kyanoskupinu, t. j. zlúčeninu všeobecného vzorca (Ic):

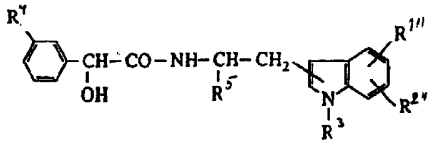


(I-c),

kde $R^{1´´}$ je nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxy skupinou, fenylsulfonylamino skupinou, nižšou alkylsulfonylamino skupinou, nižšou mono- alebo dialkylsulfonylamino skupinou alebo skupinou a až c´´, alebo $R^{1´´}$ v spojení s $R^{2´´}$ tvorí metyléndioxyskupinu,
a je skupina -X-Ra (kde X a Ra sú definované);
c skupina -$O(CH_2)_p$-Rc´´ (kde Rc´´ je hydroxy skupina, fenyl alebo skupina



(kde R^A atóm vodíka alebo nižší alkyl) a p sú definované);
$R^{2´´}$ je atóm vodíka, halogénu, nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxy skupinou, hydroxy skupina, nižšia alkoxy skupina alebo skupina c´´, alebo v spojení s $R^{1´´}$ tvorí metyléndioxy skupinu a R^3, R^4 a R^5 sú definované;
je možné pripraviť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



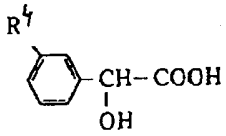
(VII),

kde $R^{1´´}$, $R^{2´´}$, R^3, R^4 a R^5 sú definované.

Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti redukčného činidla (diboran, LAH, alebo jeho alkoxy komplex alebo soľ prechodného kovu, nátriumborohydrid s chloridom hlinitým, fluoridom boritým, oxichloridom fosforečným, kyselinou octovou alebo trifluóroctovou. Ako rozpúšťadlo sa používa dietyléter, tetrahydrofurán, dimetoxyetán, dioxán, diglym. Reakčná teplota je rôzna, závisí od použitého redukčného činidla, ale je zvyčajne od 0 do 160 °C.

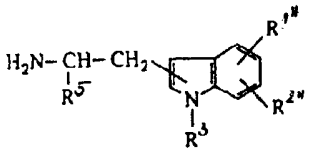
Uvedený postup zachováva stereo konfiguráciu asymetrického uhlíka východiskovej zlúčeniny (VII).

Východisková zlúčenina (VII) je nová látka, ktorá sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IX):



(IX),

kde R^4 je definovaný so zlúčeninou všeobecného vzorca (X):



(X),

kde $R^{1´´}$, $R^{2´´}$, R^3 a R^5 sú definované alebo ich soli.

Reakcia zlúčeniny (IX) so zlúčeninou (X) sa vykonáva v prítomnosti kondenzačného činidla (N,N´-dicyklohexylkarbodiimid, 1-etyl-3-(3-dimetyl aminopropyl)karbidiimid hydrochlorid, N,N´-karbonyldiimidazol, N,N´-karbonyldisukcinimid, 1-etoxykarbonyl-2-etoxy-l, 2-dihydrochinolín, difenylfosforylazid, propánfosfonanhydrid.

Keď sa ako kondenzacné činidlo použije N,N´-dicyklohexylkarodiimid alebo 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) karbodiimid hydrochlorid, reakcia sa vykoná pridaním N-hydroxysukcinimidu alebo 1-hydroxybenzotriazolu.

Reakcia sa vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle, ktoré je rovnaké ako v postupe a. Zlúčeninu (XI) je možné použiť aj vo forme kyslej adičnej soli uvedenej v postupe a. V tom prípade sa reakcia vykonáva v prítomnosti organickej zásady ako je trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, N-

-metylmorfolín. Reakcia sa vykonáva pri teplote 20 až 50 °C.

V zlúčenine (VII) je zachovaná absolútna konfigurácia zlúčeniny (IX) i (X).

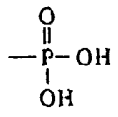
Zlúčenina (IX) sa získa v opticky čistej forme podľa publikácie Collet, A. a Jacques. J., Bull., Soc. Chim. France, 3350 - 3334 (1973).

Zlúčenina (X) sa získa v opticky čistej forme podľa japonského patentu First Publication (Kokai) No. 22559/1988.

Produkty získané uvedenými spôsobmi sa čistia bežnými metódami, ako sú chromatografia, kryštalizácia, zrážanie.

Uvedenými postupmi je možné získať produkty vo forme kyslej adičnej soli alebo voľnej zásady (podľa použitých reakčných podmienok). Tieto produkty je možné previesť bežnými postupmi na kyslé adičné soli alebo voľné zásady.

Vo všetkých uvedených postupoch, pokiaľ je R^1 alebo R^2 aminoskupina alebo nižšia alkoxyskupina substituovaná skupinou všeobecného vzorca



alebo keď substituenty R^1 alebo R^2 obsahujú karboxylové alebo hydroxylové funkcie, je možné požadované zlúčeniny získať reakciou východiskových látok, kde sú uvedené substituenty chránené bežnými ochrannými skupinami, ktoré sa potom z produktu odstránia.

Pokiaľ sa zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom získavajú uvedenými postupmi alebo z racemických východiskových látok, alebo vo forme zmesi diastereomérov, je možné jednotlivé stereoizoméry oddeliť bežnými metódami (napríklad pozri Európsky patent č. 455006).

Najvýhodnejšie uskutočnenia vynálezu

Farmakologické experimenty

Na zistenie aktivity reprezentatívnych zlúčenín v súlade s predkladaným vynálezom boli uskutočnené nasledujúce farmakologické experimenty:

1. aktivita voči ľudským β_3 a β_2 adrenergickým receptorom,
2. aktivita pri znižovaní hladiny cukru v krvi,
3. aktivita pri znižovaní obezity.

Nasleduje spôsob získania buniek s vysokou expresiou ľudských β_3 a β_2 adrenergických receptorov a potom príklady uskutočnených pokusov.

Spôsob získania buniek s vysokou expresiou ľudských β_3-adrenergických receptorov

1. Konštrukcia expresného vektora

Expresný vektor živočíšnych buniek pKCRH2 (Mishina a spol., Nature 307: 604 - 608 (1984) bol zmiešaný s reštrukčnou endonukleázou SalI a bol stlmený pomocou DNK Blunting Kitu (Takara Shuzo Co., Ltd.). Zvlášť bol zmiešaný iný expresný vektor živočíšnych pSV2-neo (Southern and Berg, J. Mol. Appl. Genet. 1: 327 - 341 (1982)) s reštrikčnými endonukleázami AccI a AatII. a stlmený pomocou DNK Blunting Kitu. Tieto DNK boli spojené pomocou DNK spojovacieho zariadenia (Takara Shuzo Co., Ltd.) a boli získaním transformovaných buniek vložené bežným spôsobom do E. coli HB 101. Z transformovaných buniek boli pripravené plazmidy DNK a boli zmiešané s reštrikčnou endonukleázou PstI. Na poskytnutie plazmidu pKCNO bol vybraný klon tvorený 3,8 kbp, 2,2 kbp, 1,4 kbp a 0,9 kbp fragmentami. Tento plazmid bol zmiešaný s reštrikčnou endonukleázou HindIII a spojený pomocou DNK spojovacieho zariadenia s nasledujúcim umelým adaptérom 1 reprezentovaným identifikačnou sekvenciou číslo 1.

5′-AGCTCCTGCAOGCGCGCCOATATCTCOAOCGG-
CCGCGGTACCA-3′
3′-GGACGTCCGCGCGGCTATAGAGCTCGCCGGCG-
CCATGGTTCGA-5′

Na transformáciu E. coli HB101 bola použitá reakčná zmes. Z vybraných transformovaných buniek boli pripravené plazmidové DNK, ktoré boli zmiešané s reštrikčnými endonukleázami DraI a HindIII a na poskytnutie plazmidu pKCN1 boli vybrané klony, ktoré poskytli 430 bp fragment.

2. Konštrukcia expresného plazmidu

Z ľudských neuroblastomových buniek SK-N-MC (ATCC HTB 10) bola extrahovaná všetka RNK a použitím SuperScript Systému (Life Tech nologies) bola syntetizovaná cDNK, ktorá bola potom pomocou nasledujúcich oligonukleotidov 1 a 2 reprezentovaných identifikačnými sekvenciami primérov 2 a 3 rozvedená pomocou GeneAMp PCR Kitu (PerkinElmer). Do reakčnej zmesi bolo pri PCR reakcii pridané 10 % dimetylsulfoxidu.

5′-CCACCTGCAGGTGAMGGGAGACCCC-3′
oligonukleotid 1
5′-TTCTCGAGCCGGGGAATCCCATGGGAC-3′
oligonukleotid 2

Po natrávení reakčnej zmesi reštrikčnými endonukleázami Sse83871 a StuI bol oddelený elektroforézou fragment 1,3 kbp, ktorý bol spojený s expresným vektorom pKCN 1, ktorý bol natrávený endonukleázami Sse83871 a EcoRV. Produkt bol konvenčným spôsobom zavedený do E. coli HB 101. Z vybraných transformovaných buniek bol pripravený DNK plazmid a bola získaná sekvencia nukleotidu fragmentu s 1.3 kbp získaného natrávením plazmidu DNK reštrikčnými endonukleázami Sse83871 a XhoI. Sekvencia bola rovnaká ako u. cDNK ľudských β_3-adrenergických receptorov, ktorá publikoval Lelias a spol. (FEBS Lett. 324: 127 - 130 (1994)). Tento plazmid na expresiu (β_3-adrenergických receptorov bol označený ako pKREX10.

3. Získanie bunkovej kultúry s vysokou expresiou

Kultúra vaječníkových buniek čínskeho škrečka CHO-K1 (ATCC CCL 61) bola pomocou fosforečnanu vápenatého transformovaná plazmidom pKREX10 s expresiou ľudských β_3-adrenergických receptorov. Transformované bunky boli vybrané 600 μg/ml G-418 (Life Technologies) do MEM-Dulbecco média (ICN Biomedicals) doplneného 10 % plodového hovädzieho séra a 11.5 μg/ml prolínu. Po odstránení média boli tieto bunky uvoľnené v kultúre 69 G-418 rezistentných klanov inkubáciou s fosforečnanom pufrovaným salínom obsahujúcim 0,5 mM etyléndiamíntetraacetátu (EDTA) pri 37 °C 10 minút. Bunky boli odstredené a

suspendované do 10 mM Tris-HCl pufru (pH 7,5) obsahujúceho 1 mM EDTA pri koncentrácii 5 x 10^6 buniek/ml. Táto suspenzia (20 µl) a (-)3-(125)jódokyano pindololu (1,5 nM) (Amersham) boli zmiešané v RPMI-1640 médiu (200 µl) (ICN Biomedicals) obsahujúcom 1 % hovädzieho sérového albumínu, 0,1 % NaN_3 a 20 mM HEPES pufra (pH 7,4). Zmes bola inkubovaná pri 4 °C dve hodiny. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez sklenený filter GF/C (Uhatman) navlhčený 0,3 % polyetylénimínom a premytá pomocou BIO-DOT aparátu (Bio-Rad Laboratories). Rádioaktivita na filtri bola zistená gama-lúčovým meračom. Klon označený CHO/pKREX10-36, ktorý mal najväčšiu rádioaktivitu, bol použitý ako expresná bunková kultúra ľudských β_3-adrenergických receptorov.

Získanie bunkovej kultúry s vysokou expresiou β_3-adrenergických receptorov

Použitím SuperScript Systému (Life Technologies) bola pomocou Poly(A)+RNK odvodenej z ľudského mozgu (Clontech: trade number, CL 6516-1) syntetizovaná cDNK. Táto cDNK bola rozvedená GeneAmp PCR Kitom (PerkinElmer) použitím nasledujúcich oligonukleotidov 3 a 4 reprezentovaných identifikačnými sekvenciami primérov číslo 4 a 5.

5'-ACACCTGCAGGTGAGGCTTCCAGGCGTCC-3'
oligonukleotid 3
5'-TOTAAGCTTCTOCMACAOCAGTOAOTC-3'
oligonukleotid 4

Reakčná zmes bola natrávená reštrikčnými endodukleázami Sse83871 a HindIII a elektroforézou bol izolovaný fragment 1.4 kbp. Tento fragment bol spojený s expresným vektorom PKCN1 natráveným reštrikčnými endonukleázami Sse83871 a HindIII a zavedený do E. coli HB 101. Z vybraných transformovaných buniek bola pripravená plazmidová DNK. Z transformovaných buniek bola pripravená plazmidová DNK a sekvencia nukleotidu fragmentu 1,4 kbp bola stanovená po natrávení tohto plazmidu DNK reštrikčnými endonukleázami Sse83871 a HindIII. Táto sekvencia bola rovnaká ako pri cDNK ľudských β_2-adrenergických receptoroch, ktorú publikoval Kobilka B. K. a spol. (Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 84: 46 - 50 (1987)). Tento plazmid na vysokú expresiu ľudských β_2-adrenergických receptorov bol označený ako pKREX21 a bol rovnakým spôsobom vložený do CHO-K1 ako pri získavaní bunkovej kultúry na vysokú expresiu ľudských β_3-adrenergických receptorov.

Klan označený CHO/pKREX21-8, ktorý mal najväčšiu rádioaktivitu bol použitý ako expresná bunková kultúra ľudských β2-adrenergických receptorov.

Pokus 1

Stimulujúca aktivita proti ľudským β-adrenergickým receptorom.

Bunková kultúra CHO/pKREX10-36 s vysokou expresiou ľudských β_3-adrenergických receptorov bola kultivovaná tri dni s MEM-Dulbecco médiom doplneným 10 % plodového hovädzieho séra, 11.5 µg/ml prolínu a 200 µg/ml G-418. Bunky boli uvoľnené inkubáciou s fosforečnanom pufrovaným salínom obsahujúcim 0,5 mM etyléndiamintetraacetátu (EDTA) pri 37 °C desať minút. Potom bolo odstránené médium. Bunky CHO/pKREX10-36 boli odstredené a suspendované do Hanksovho pufra (ICN Biomedicals) obsahujúceho 1 mM L-askorbovej kyseliny 1 mM 3-izobutyl-1-metylxantínu pri koncentrácii 2 x 10^6 buniek/ml. Táto suspenzia (100 µl) a testovaná zlúčenina boli zmiešané s rovnakým pufrom (500 µl) a inkubované pri 37 °C tridsať minút. Reakcia bola ukončená päťminútovým povarením. Po odstredení reakčnej zmesi bolo množstvo cAMP v roztoku stanovené pomocou cAMP EIA Systému (Amersham).

Rovnako bolo zmerané aj množstvo cAMP na vysokú expresiu ľudských β_2-adrenergických receptorov použitím CHO/PKREX21-8 namiesto CHO/pKREX10-36 na vysokú expresiu ľudských β_3-adrenergických receptorov.

Množstvo cAMP pri pridaní 10^{-5} M(-)-izoproterenolu do reakčnej zmesi bolo považované za 100 % množstvo. Množstvo cAMP bez pridania (-)izoproterenolu bolo považované za 0 % množstvo. Relatívna maximálna odpoveď na každú zlúčeninu v súlade s predkladaným vynálezom je potom vyjadrená ako vnútorná aktivita (I.A.(%)).

EC_{50} hodnota, čo je koncentrácia testovanej zlúčeniny potrebná na dosiahnutie 50 % cAMP bola vypočítaná regresiou, metódou najmenších štvorcov.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 5. Ako porovnávacie látky boli použité uvedené zlúčeniny A, B, C.

Tabuľka 5

Test. zluč.	STIMULAČNÁ AKTIVITA VOČI β-ADRENERG. RECEPT.				
	EC_{50} (nM)		Pomer β_2/β_3	I.A. (%)	
	β_3-receptor	β_2-receptor		β_3-receptor	β_2-receptor
1*1	1,7	25	14,7	113	33
1-A	0,67	13	19,4	114	36
1-A-b	0,36	3,6	10,0	89	35
2	2,0	55	27,5	117	31
2-A	0,96	15	15,6	96	23
3	22	170	7,7	102	22
4	16	43	2,7	116	36
5	12	33	2,8	95	41
6	35	88	2,5	91	19
7	25	33	1,3	76	15
8	31	-*2	-	92	5
12	4,0	31	7,8	98	13
13	31	-*2	-	101	6
14	0,43	6.0	14,0	95	29
zlúč.A	910	410	0,5	92	16
zlúč.B	180	-*2	-	100	8
zlúč.C	540	-*2	-	105	5
IP*3	5,5	5,6	1,0	100	100

*1 zlúčenina z príkladu 1
*2 nestanoviteľné - nízka aktivita
*3 (-)-izoproterenol

Zlúčenina, ktorá má nízku hodnotu EC50 a vysokú hodnotu I.A. sa považuje za zlúčeninu silne stimulujúcu aktivitu voči ľudským β_3 alebo β_2-adrenergickým receptorom. Preto tabuľka 5 ukazuje, že zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom, hlavne zlúčeniny z príkladu 1, 1-A, A-A-b, 2, 2-A a 14 majú veľkú stimulujúcu aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom. Okrem toho je táto aktivita väčšia proti ľudským β_3-adrenergickým receptorom ako proti β_2-receptorom. Hlavne výbornú selektivitu proti ľudským β_3-adrenergickým receptorom majú zlúčeniny z príkladu 1, 1-A, 1-A-b, 2, 2-A a 14.

V porovnaní so zlúčeninami v súlade s predkladaným vynálezom majú uvedené porovnávacie zlúčeniny A, B a C

slabšiu stimulujúcu aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom.

Okrem toho, pri sledovaní zvýšenia aktivity spontánnej koncentrácie v izolovanom pravom átriu morčiat vykázali zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom stimulujúcu aktivitu proti ľudským β_3-adrenergickým receptorom.

Uvedené výsledky teda dokazujú, že zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom je možné použiť ako činidlá stimulujúce aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom s veľkou adrenoceptorovou selektivitou.

Pokus 2

Hypoglykemická aktivita v krvi myší

Testovaná zlúčenina suspendovaná v 0,5 % roztoku tragantu bola orálne podávaná ddY myším samcom (hmotnosť 20 - 30 g), ktorí nedostávali potravu. Pred a tri hodiny po podaní testovanej zlúčeniny bol vykonaný odber krvi. Hladina glukózy v krvi bola stanovená metódou podľa Kunsta A., a spol., (hexokináza/G6PDH) (Bergmeyer, H. U. (eds.), Methods in Enzymology, diel VI, 3. vydanie, Verlag Chémie GmbH, Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel, 163 - 172 (1984)). Redukčná aktivita testovanej zlúčeniny proti krvnej glukóze bola vyjadrená hodnotou ED25, čo je koncentrácia testovanej zlúčeniny potrebná na zníženie hladiny krvnej glukózy o 25 %. Ako porovnávacia zlúčenina bol použitý Gliclazid (komerčne dostupný liek pri liečbe cliabetes mellitus).

Výsledky sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Testovaná zlúčenina	Redukčná aktivita na krvnú glukózu (ED25, mg/kg po)
1*	0,05
1-A	0,003
2	0,03
3	3,3
5	4,5
6	4,5
7	1,5
8	1,4
10	0,1
Gliclazid	0,87

* zlúčenina z príkladu 1 (ďalej rovnako)

Pokus 3

Aktivita proti obezite u diabetických obéznych myší

Testovaná zlúčenina suspendovaná v 0,5 % roztoku tragantu bola orálne podávaná diabetickým obéznym myšiam (KK-Ay/Ta, Jcl. samičky, 50 - 60 g, Clea Japan Inc.). Podávané boli 3 mg/kg/deň počas troch týždňov. Potom bolo odobrané tukové tkanivo za podbrušnicou a tukové tkanivo medzi lopatkami. Ich hmotnosť bola stanovená ako hmotnosť bieleho tukového tkaniva a hnedého tukového tkaniva. Výsledky sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7

Skupina	Hmot.bieleho tuk.tkan.(g)	Hmot.hnedého tuk.tkan.
porovnávacia	4,92±0,28	0,460±0,03
zlúč.z Príkl.1	2,35±0,12*	0,289±0,04*

* veľmi odlišné od porovnávacích údajov s $p < 0,01$

Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom majú malú toxicitu. Napríklad, zlúčenina z príkladu 1-A bola pri pokusoch na myšiach na akútnu toxicitu úplne netoxická pri orálnom podávaní 300 mg/kg (hmotnosti). Preto, keď vezmeme do úvahy liečebne účinnú dávku, nie je nebezpečná pre živý organizmus. Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom majú veľkú stimulujúcu aktivitu proti β_3-adrenergickým receptorom a výbornú adrenoreceptorovú selektivitu a sú použiteľné na profylaxiu, pri liečení obezity a cukrovky cicavcov aj človeka. Okrem toho je možné zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom použiť pri liečení príznakov zápalu čriev, akútnej alebo chronickej hnačky, bolestí brucha, nevoľnosti a dávenia súvisiaceho s vredmi tráviaceho ústrojenstva, akútnej alebo chronickej gastritíde, žlčníkovej dyskinzie a zápale žlčníka.

Zlúčeniny I v súlade s predkladaným vynálezom alebo ich farmaceuticky vhodné soli je možné podávať ako činidlá s veľkou stimulujúcou aktivitou voči β_3-adrenergickým receptorom orálne, mimo tráviacej trubici alebo rektálne, výhodne orálne. Dávkovanie zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom sa odlišuje podľa spôsobu podania, stavu a veku pacienta a účelu (profylaxia alebo liečba). Zvyčajne je to 0,01 - 20 mg/kg/deň, výhodne 0,05 - - 10 mg/kg/ deň.

Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom sa podávajú zvyčajne vo forme farmaceutického prostriedku, ktorý sa pripraví zmiešaním zlúčeniny s farmaceuticky vhodným nosičom alebo riedidlom. Farmaceuticky vhodný nosič alebo riedidlo sú vo farmácii bežne používané látky, ktoré so zlúčeninou v súlade s predkladaným vynálezom nereagujú. Vhodnými príkladmi sú laktóza, glukóza, manitol, dextrín, škrob, biely cukor, hlinitokremičitan horečnatý, umelý kremičitan hlinitý, kryštalická celulóza sodná, hydroxypropyl škrob, karboxymetylcelulóza vápenatá, ionomeničová živica, metylcelulóza, želatína, arabská guma, hydroxypropyl celulóza, nižšia substituovaná hydroxypropyl celulóza, hydroxypropylmetyl celulóza, polyvinylpyrolidon, polyvinyl alkohol, ľahká bezvodá kyselina kremičitá, stearan horečnatý, mastenec, karboxyvinyl polymér, oxid titaničitý, sorbitan-ester mastnej kyseliny, laurylsulfát sodný, glycerín, glycerínový ester mastnej kyseliny, čistený lanolín, glycerželatína, polysorbát, makrogél, rastlinný olej, vosk, neionogénna povrchovo aktívna látka, propylénglykol, voda.

Farmaceutické prostriedky sú napríklad tabletky, kapsuly, granuly, prášky, sirupy, suspenzie, čapíky, gélové prostriedky, injekcie. Tieto prostriedky sa pripravujú bežnými spôsobmi. Pri príprave kvapalných prostriedkov sa zlúčenina v súlade s predkladaným vynálezom pri podávaní rozpustí alebo suspenduje vo vode alebo v inom vhodnom rozpúšťadle. Tabletky a granuly je možné potiahnuť bežnými spôsobmi. Injekcie sa výhodne pripravujú rozpustením farmaceuticky vhodnej kyslej adičnej soli zlúčeniny I v súlade s predkladaným vynálezom vo vode, prípadne v izotonickom roztoku a pridaním pufra alebo konzervačnej látky.

Tieto prostriedky obsahujú zlúčeninu v súlade s predkladaným vynálezom v množstve aspoň 0,01 % hmotnostného, výhodne 0,05 - 70 % hmotnostných. Môžu zároveň obsahovať aj iné farmaceuticky účinné zlúčeniny.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predkladaný vynález je ďalej ilustrovaný príkladmi prípravy, ktoré však nie sú obmedzením vynálezu.

Charakterizácia zlúčenín bola uskutočnená elementárnou analýzou, hmotnostným spektrom, IČ spektrom, NMR spektrom.

V opise sú na zjednodušenie použité nasledujúce skratky;

Me:	Metyl
Et:	Etyl
F:	Fenyl
E:	Etanol
M:	Metanol
H:	n-Hexan
DE:	Dietyléter
CF:	Chloroform
EA:	Etylacetát
DMF:	Dimetylformamid
s:	Singlet
d:	Dublet
dt:	Dublet tripletu
dd:	Dublet dubletu
t:	Triplet
m:	Multiplet
q:	Kvartet
MS:	Hmotnostné spektrum

Referenčný príklad 1

Príprava 3-(2-aminopropyl)-7-metoxyindolu

Uvedená zlúčenina bola pripravená nasledujúcim postupom podľa britskej patentovej prihlášky č. 974,893.

1. Dimetylformamid (DMF, 16 ml) bol ochladený v ľadovom kúpeli a po kvapkách bol pridaný oxichlorid fosforu (5 ml). Zmes bola miešaná 10 minút. Potom bol k zmesi po kvapkách pridaný roztok 7-metoxyindolu (6,5 g) v DMF (16 ml), pripravený z 3-metyl-2-nitroanizolu podľa Heterocycles, 16, 1119 - 1124 (1981). Zmes sa potom miešala 2 hodiny pri izbovej teplote. Do zmesi počas chladenia ľadom bol pridaný 30 % vodný roztok hydroxidu sodného (30 ml). Zmes sa potom zahrievala päť minút v teplom kúpeli s teplotou 80 °C, potom sa nechala vychladiť. Vzniknutá zrazenina bola oddelená filtráciou, premytá vodou a vysušená. Získal sa surový 7-metoxyindol-3-aldehydu (4,6 g).

2. A zmes octanu amónneho (3,6 g), acetanhydridu (1 ml) a kyseliny octovej sa miešala a zahrievala 20 minút na 50 °C. Potom bol pridaný produkt z časti 1, kyselina octová (19,2 ml) a nitroetán (16 ml). Zmes bola zahriata na 100 °C a bol pridaný octan sodný (2,25 g). Potom sa zmes zahrievala dve hodiny k varu a po kvapkách bol pridávaný acetanhydrid (3,2 ml). Po vychladení bola do zmesi pridaná voda a vzniknutá zrazenina bola oddelená filtráciou, premytá vodou a vysušená. Získal sa surový 1-(7-metoxyindol-3-yl)-2-nitropropén (3,35 g).

3. Roztok nitropropénu (3,2 g) získaného podľa časti 2 v tetrahydrofuráne (60 ml), bol po kvapkách pridaný do suspenzie lítiumalumíniumhydridu (3,2 g) v dietyléteri (60 ml) počas chladenia ľadom. Potom bola zmes zahrievaná 5,5 hodiny k varu. Počas chladenia ľadom bol do zmesi pridaný nasýtený vodný roztok vínanu sodnodraselného a pevná látka bola oddelená filtráciou. Filtrát bol vysušený síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu. Získala sa tým požadovaná surová zlúčenina (3,2 g) vo forme olejovitého produktu, ktorý sa použil ako východisková látka v príklade 1.

MS (M/z): 205 (MH^+)

Referenčný príklad 2

Príprava 3-(2-aminopropyl)-6-metoxykarbonylmetoxyindolu

1. 6-Hydroxyindol (2,9 g), chlóroctan metylnatý (2,7 g), uhličitan draselný (5,5 g) a jodid draselný (0,2 g) boli pridané do acetónu (100 ml). Zmes bola zahrievaná 8 hodín k varu. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu a pevná látka bola oddelená filtráciou. Filtrát bol vysušený síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent, chloroform). Získal sa tým 6-metoxykarbonylmetoxyindol (2,83 g).

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 3,78 (3H, s, $COOCH_3$), 4,67 (2H, s, OCH_2), 6,49 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,11 (1H, m), 7,53 (1H, m), 8,2 (1H, s, NH)

2. Do roztoku uvedeného produktu (2,77 g) v benzéne (50 ml) bol pridaný roztok 2-nitrapropénu (3,56 g) v benzéne (17,8 ml), zmes bola zahrievaná 15 hodín k varu. Zo zmesi bolo vákuom odstránené rozpúšťadlo. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent; chloroform). Získal sa tým 3-(2-nitropropyl)-6-metoxykarbonylmetoxyindol (2,15 g) vo forme olejovitého produktu.

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,56 (3H, d, J = 7 Hz, CHCB--3), 3,10 - 3,48 (2H, m, CH_2CHNO_2), 3,77 (3H, s, $COOCH_3$), 4,64 (2H, s, OCH_2), 4,92 (1H, m, $CHNO_2$), 6,76 - 7,05 (3H, m), 7,48 (1H, m), 8,08 (1H, s, NH)

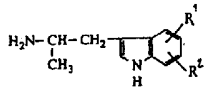
Uvedený produkt (2,1 g) bol rozpustený v etanole (50 ml) a bol pridaný Raneyov nikel. Zmes bola redukovaná pri 50 °C za atmosferického tlaku. Keď bolo spotrebované teoretické množstvo vodíka, Raney-nikel sa odstránil filtráciou. Filtrát bol vo vákuu zbavený rozpúšťadla a získal sa surový 3-(2-aminopropyl) -6-metoxy karbonylmetoxyindol (1,98 g) vo forme olejovitého produktu, ktorý bol použitý ako východisková látka v príklade 7.

MS (M/z): 263 (MH^+)

Referenčné príklady 3 - 13

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 1 alebo 2 boli získané východiskové látky uvedené v nasledujúcej tabuľke 8.

Tabuľka 8



Ref. prikl.	R^1	R^2	MS (m/z) (MH+)	Postup
3	7-OC_2H_5	H	219	1*)
4	6-OCH_3	H	205	1
5	7-OCH_2Ph	H	281	1
6	6-CH_3	H	189	1
7	7-CH_3	H	189	1
8	6-$COOCH_3$	H	233	2*)
9	4-OCH_3	H	205	1
10	4-CH_3	H	189	1
11	6-$SO_2N(CH_3)_2$	H	281	2
12	6-OCH_3	7-OCH_3	219	1
13	7-OCH_2COOCH_3	H	263	2

*1 pripravená rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 1
*2 pripravená rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 2

Príklad 1

Príprava 2-(3-(7-metoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-1-(3--chlórfenyl)-etanolu

Postup a

Do metanolu (20 ml) bol pridaný (3-chlórfenyl)oxiran (0,77 g) a 3-(2-aminopropyl)-7-metoxyindol (2,16 g). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote 64 hodín, potom bolo vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a zvyšok bol prečistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent; chloroform : : metanol = 12 : 1). Frakcie, ktoré obsahovali požadovaný produkt boli vo vákuu zbavené rozpúšťadla, čím sa získal olejovitý produkt (1,06 g).

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,12 (3H, d, J = 7 Hz, $CHCH_3$), 2,61 (1H, m), 2,78 - 2,86 (2H, m), 2,88 - 3,12 (2H, m), 3,95 (3H, s, OCH_3), 456 (1H, m, CH-OH), 6,65 (1H, m), 6,93 - 7,09 (2H, m), 7,11 - 7,29 (4H, m), 7,33 (1H, m), 8,25 (1H, s, indol-NH)

Uvedený olejovitý produkt (0,3 g) bol zmiešaný s kyselinou fumarovou za vzniku fumarátu požadovanej zlúčeniny (0,15 g) (fumarát zlúčeniny z príkladu 1).
Bod topenia: 143 - 147 °C (rekryštalizované z etanol/dietyléteru)

Postup b

Do metanolu (10 ml) bol pridaný 7-metoxoindol-3--acetón (0,4 g) pripravený metódou podľa britského patentu č. 974,893, hydrochlorid 2-(3-chlórfenyl)etanolamínu (0,45 g) a pri chladení ľadom kyanobórhydrid sodný (0,2 g). Zmes bola miešaná 5 minút pri teplote 0 °C a potom 18 hodín pri izbovej teplote. Potom bolo zo zmesi vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a ku zvyšku bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrouhličitanu sodného. Zmes bola extrahovaná etylacetátom a extrakt sa postupne premyl vodou a nasýteným vodným chloridom sodným, potom sa vysušil síranom horečnatým. Z extraktu bolo vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a zvyšok bol prečistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent; chloroform: metanol = 15 : 1). Získalo sa (0,58 g) požadovanej zlúčeniny vo forme olejovitého produktu.

Postup c

1. Do DMF (80 ml) obsahujúceho 3-(2-aminopropyl)-7--metoxyindol (12,24 g) a 3-chlórmandlovú kyselinu (7,46 g) bol pridaný benzotiazol-N-oxytris(dimetylamino)fosfónium hexafluór fosfát (17,68 g) a po kvapkách trietylamín (9,8 ml). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote päť hodín a potom bol pridaný etylacetát. Potom sa zmes postupne premyla vodou, 10 % vodnou kyselinou citrónovou, vodou, nasýteným vodným hydrouhličitanom sodným, vodou a nasýteným vodným chloridom sodným. Po vysušení bezvodým síranom horečnatým bolo zo zmesi vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a zvyšok bol prečistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent; etylacetát: n-hexán = 1 : : 1 → 2 : 1). Získal sa N-(3-(7-metoxyindol-3-yl)-2-propyl)-3-chlórmandloamid (14,02 g) vo forme olejovitého produktu.

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,12 - 1,18 (3H, d, J = 7 Hz, $CHCH_3$), 2,82 - 412,95 (2H, m, CH_2CH), 3,97 (3H, s, OCH_3), 4,33 (1H, m $CHCH_3$), 4,85 (1H, s, CH-OH), 6,65 (1H, m), 6,86 - 7,37 (7H, m), 8,26 (1H, d, J = 13 Hz, CONH)

2. Roztok uvedeného amidu (13,4 g) v tetrahydrofuráne (144 ml) bol po kvapkách pridaný do 1 M roztoku komplexu bóran-tetratrahydrofurán (144 ml) pri teplote 20 °C. Zmes bola štyri hodiny zahrievaná k varu. Do zmesi bol za chladenia ľadom pridaný po kvapkách metanol (150 ml). Zmes bola opäť zahrievaná 1 hodinu k varu, aby sa rozložil prebytočný bóran, potom bolo zo zmesi vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a k zvyšku bol pridaný chloroform. Zmes bola premytá postupne nasýteným vodným hydrouhličitanom sodným a nasýteným vodným chloridom sodným. Po vysušení bezvodým síranom horečnatým bolo zo zmesi vo vákuu odstránené rozpúšťadlo a zvyšok bol prečistený stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent; chloroform : metanol = 20 : 1 → 10 : 1). Získala sa požadovaná zlúčenina (7,35 g) vo forme olejovitého produktu)

Príklad 1-A

Príprava 2-(3-(7-metoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)--1-(3-chlórfenyletanolu)

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1, postupe a, ale s použitím (R)-(3-chlórfenyl)oxiranu (od firmy SEPRACO, Ltd; optická čistota: 99,2 % e.e.) namiesto (3-chlórfenyl)-oxiranu bola získaná požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.
MS(M/z): 359 (MH^+)

Príklad 1-A-a a 1-A-b

Príprava 2-((2R alebo S)-3-(7-metoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-(3-chlórfenyl)etanolu a 2-((2S alebo 2R)-3--(7-metoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-(3-chlórfenyl)etanolu

2-(3-(7-Metoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-(3--chlórfenyl)etanol (3,0 g) získaný v príklade 1-A, ktorý je zmesou dvoch diastereomérov bol delený stĺpcovou chromatorafiou. Získalo sa (0,82 g) zlúčeniny (1-A-a) pri elúcii menej polárnym rozpúšťadlom a (1,12 g) zlúčeniny (1-A-b) pri elúcii viac polárnym rozpúšťadlom.

Zlúčenina (1-A-a)

Retenčný čas pri HPCL: 20,3 min. (optická čistota: > 99 % d.e.)

Separačné podmienky HPCL:

1. kolóna; CHIRALPAK AD (4.6 mm priemer x 250 mm, Daicel Chemical Industries)
eluent; n-hexán s etanol : dietylamín = 85 : 15 : 0,1
3. prietok; 0,4 ml/min.
4. teplota; 40 °C
5. vlnová dĺžka detektoru; 254 nm
Bod topenia: 129 - 130 °C (rekryštalizované z etylacetát/n--hexán)

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,12 (3H, d, J = 7 Hz, $CHCH_3$), 2,57 (1H, dd, J = 12,7 Hz), 2,81 (2H, d, J = 7 Hz, CH_2CH), 2,91 - 3,09 (2H, m), 3,95 (3H, s, OCH_3), 4,59 (1H, dd, J = 8,4 Hz, CHOH), 6,64 (1H, d, J = 8Hz) 6,95

(1H, d, J = 2 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8 Hz), 7,10 - 7,24 (4H, m), 7,32 (1H, m), 8,25 (1H, s, indol-NH)

Zlúčenina (1-A-b)

Retenčný čas pri HPCL: 2,5 min. (optická čistota: > 99 % d.e.) Separačné podmienky HPCL: rovnaké ako pre zlúčeninu (1-A-a) Bod topenia: 86 - 87 °C (rekryštalizované z etylacetát/n-hexán)

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,12 (3H, d, J = 7 Hz, $CHCH_3$), 2,62 (1H, dd, J = 12,9 Hz), 2,82 (2H, d, J = 7 Hz, CH_2CH), 2,87 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,05 (1H, m, $CHCH_3$), 3,96 (3H, s, OCH_3), 4,49 (1H, dd, J = 4 Hz, CHOH), 6,65 (1H, d, J = 8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2 Hz) 7,04 (1H, t, J = 8 Hz), 7,12 - 7,25 (4H, m), 7,33 (1H, m), 8,26 (1H, s, indol-NH)

Príklad 2

Príprava 2-(3-(7-etoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-1-(3-chlórfenyl) etanolu

(3-Chlórfenyl)oxirán (0,92 g) a 3-(2-aminopropyl)-7-etoxyindol (2,18 g) reagovali spolu rovnakým spôsobom ako v príklade 1, v postupe a, získala sa požadovaná zlúčenina (1,16 g) vo forme olejovitého produktu.

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,12 (3H, d, J = 6 Hz, $CHCH_3$), 1,48 (3H, t, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 2,4 (2H, br, NH, OH), 2,60 (1H, d, t, J = 12,8 Hz), 2,77 - 2,96 (3H, m), 3,04 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz, CH_2CH_3), 4,55 (1H, dd, J = 9, 4 Hz, CHOH), 6,63 (1H, d, J = 7 Hz), 6,91 - 7,06 (2H, m), 7,10 - 7,25 (4H, m), 7,32 (1H, m), 8,27 (1H, s, indol-NH)

Príklad 2-A

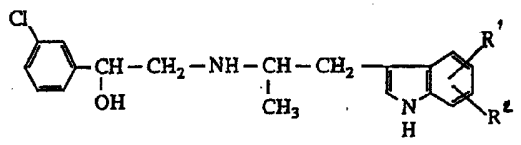
Príprava 2-(3-(7-etoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-(3-chlórfenyl)etanolu

(R)-(3-Chlórfenyl)oxirán a 3-(2-aminopropyl)-7-etoxyindol získané podľa uvedeného referenčného príkladu 3, reagovali rovnakým spôsobom ako v príklade 1-A. Získala sa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.
MS (M/z): 373 (MH^+)

Príklady 3 - 12

Použitím odpovedajúcej indolovej zlúčeniny získanej v referenčnom príklade 2 a 4-12 namiesto 3-(2-aminopropyl)-7-metoxyindolu v príklade 1, boli získané zlúčeniny uvedené v tabuľke 9 rovnakým spôsobom ako v príklade 1, postupe a.

Tabuľka 9



Pr.	R^1	R^2	kyslá adičná soľ	b.t. (°C)	rozpúšťadlo pre rekryš.	MS(m/z) (MH^+)
3	6-OCH_3	H		Olej		359
4	7-OCH_2PH	H		Olej		435
5	6-CH_3	H	-	103-107	CF/H	343
6	7-CH_3	H	-	97-104	DE/H	343
7	6-OCH_2-$COOCH_3$	H	3/4 HCl. 1/2 H_2O	55-65	CF/DE	417
8	6-$COOCH_3$	H	-	118-123	EA/H	387
9	4-OCH_3	H		Olej		359
10	4-CH_3	H	-	134-139	DE/H	343
11	6-SO_2N-$(CH_3)_2$	H	3/4 HCl. 1/2 H_2O	109-114	E/DE	436
12	6-OCH_3	7-OCH_3	1/2 Fumarát	203-207	E/DE	389

Príklad 13

Príprava sodnej soli 2-(3-(6-karboxymetaxyindol-3-yl)-2-propylamino)-1-(3-chlórfenyl)etanolu

Zlúčenina z príkladu 7 (0,42 g) a hydroxid sodný (0,3 g) boli pridané do vodného roztoku metanolu (metanol/voda = 2 : 1,9 ml) a zmes bola zahrievaná k varu štyri hodiny. Potom sa nechala stáť dve hodiny pri 0 °C. Zrazenina bola oddelená filtráciou. Získala sa požadovaná zlúčenina (0,24 g) ako 1/2 hydrátu.
Bod topenia: 236 - 242 °C

Príklad 14

Príprava 2-(3-(7-metoxykarbonylmetoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-(3-chlórfenyl)etanolu

(R)-(3-Chlórfenyl)oxirán a 3-(2-aminopropyl)-7-metoxykarbonylmetoxyindol získaný v referenčnom príklade 13 reagovali spolu rovnakým spôsobom ako v príklade 1-A. Získala sa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.
MS (M/z): 417 (MH^+)

H-NMR spektrum ($CDCl_3$): 1,13 (3H, d, J = 6 Hz, $CHCH_3$), 2,62 (1H, dt, J = 12,8 Hz), 2,77 - 3,13 (4H, m), 3,81 (3H, s, CO_2CH_3), 4,47 - 4,68 (1H, m, CHOH), 4,75 (2H, s, OCH_2), 6,57 (1H, d, J = 8 Hz), 6,92 - 7,06 (2H, m), 7,11 - 7,36 (5H, m), 8,77 (1H, s, indol-NH)

Príklad 15

Príprava 2-(3-(7-karboxymetoxyindol-3-yl)-2-propylamino)-(1R)-1-3-chlórfenyl)etanolu

Zlúčenina získaná v príklade 14 a hydroxid sodný boli pridané do vodného metanolu (metanol/voda = 2 : 1). Zmes prešla rovnakým postupom ako v príklade 13. Získala sa požadovaná zlúčenina.
Ms (M/z): 403 (MH^+)

Príklad 16

Príprava tabletiek

Nasledujúce zložky sa zmiešajú a premiešajú. Zmes sa potom granuluje a lisuje do tabletiek. Získa sa 100 tabletiek po 100 mg.

Zlúčenina z príkladu 1	5 g
Kukuričný škrob	25 g
Laktóza	54 g
Kryštalická celulóza	11 g
Hydroxypropylcelulóza	3 g
Ľahká bezvodá kyselina kremičitá	1 g
Stearan horečnatý	1 g

Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny v súlade s predkladaným vynálezom je možné použiť ako lieky na cukrovku a obezitu, hlavne ako stimulujúce činidlo β_3-adrenergických receptorov, cicavcov vrátane človeka.

ZOZNAM SEKVENCIÍ
Identifikačné číslo sekvencie: 1
Dĺžka: 47 párov báz
Reťazec: dvojitý
Typ: nukleová kyselina
Typológia: lineárna
Typ molekuly: nová nukleová kyselina, chemicky syntetizovaná DNK
ďalšie: bázy 5 až 43 majú komplementárny reťazec, bázy 44 až 47
sú TCGA
Sekvencia:

AGCTCCTGCAGGCGCGCCGATATCTCGAGCOGCC-OCOGTACCA 43

Identifikačné číslo sekvencie: 2
Dĺžka: 27 párov báz
Reťazec: jednoduchý
Typ: nukleová kyselina
Typológia: lineárna
Typ molekuly: nová nukleová kyselina, chemicky syntetizovaná DNK
Proti zmyslu: nie
Sekvencia:

CCACCTGCAGGTGATTTGGAGACCCC 27

Identifikačné číslo sekvencie: 3
Dĺžka: 27 párov báz
Reťazec: jednoduchý
Typ: nukleová kyselina
Typológia: lineárna
Typ molekuly: nová nukleová kyselina, chemicky syntetizovaná DNK
Proti zmyslu: áno
Sekvencia:

GAGCCGGGGAATCCCATGGGAC 27

Identifikačné číslo sekvencie: 4
Dĺžka: 29 párov báz
Reťazec: jednoduchý
Typ: nukleová kyselina
Typológia: lineárna
Typ molekuly: nová nukleová kyselina, chemicky syntetizovaná DNK
Proti zmyslu: nie
Sekvencia:

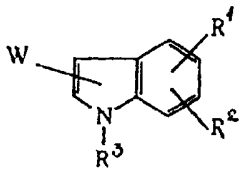
ACACCTGCAGGTGAGGMCCAGGCGTCC 29

Identifikačné číslo sekvencie: 5
Dĺžka: 29 párov báz
Reťazec: jednoduchý
Typ: nukleová kyselina
Typológia: lineárna
Typ molekuly: nová nukleová kyselina, chemicky syntetizovaná DNK
Proti zmyslu: áno
Sekvencia:

TGTAAGMCTGCMACAGCAGTGAGTC 29

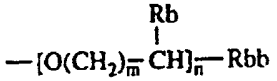
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indolový derivát všeobecného vzorca (I)



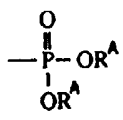
(I),

kde R^1 je nižšia alkylová skupina voliteľne substituovaná hydroxyskupinou, fenylsulfonylaminoskupinou, nižšou alkylsulfonylaminoskupinou, mono- alebo di-nižšou alkylaminosulfonylskupinou alebo skupinou vybranou z množín a až d, pričom
množinu a tvoria skupiny vzorca -X-Ra, kde X je O, S alebo NH, Ra je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina, s podmienkou, že ak X je S, potom Ra je nižšia alkylová skupina,
množinu b tvoria skupiny vzorca



,

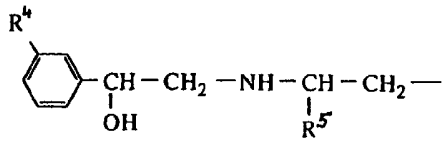
kde Rb je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina, Rbb je nižšia alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina, m je celé číslo 0 až 3 a n je 0 až 1,
množinu c tvoria skupiny vzorca $-O(CH_2)_p$-Rc, kde Rc je nižšia alkanoylová skupina, hydroxyskupina, kyanoskupina, fenylová skupina a mono- alebo di-nižšia alkylaminokarbonylová skupina, alebo skupina vzorca



,

kde R^A je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina a p je celé číslo 1 až 4,
množinu d tvoria skupiny vzorca $-Y-(CH_2)_q$-Rd, kde Y je NH alebo S, Rd je karboxylová skupina alebo nižšia alkoxykarbonylová skupina a q je celé číslo 1 až 4, R^2 je atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina voliteľne substituovaná hydroxyskupinou, hydroxyskupina, nižšia alkoxyskupina alebo skupina z uvedených množín b alebo c, alebo R^1 a R^2 môžu spolu vytvoriť metyléndioxyskupinu, ktorá môže byť voliteľne substituovaná karboxylovou skupinou alebo nižšou alkoxykarbonylovou skupinou,

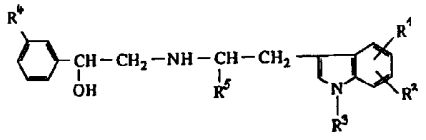
R^3 je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina
W je skupina vzorca (II)



(II),

kde R^4 je atóm halogénu alebo trifluórmetylová skupina a R^5 je nižšia alkylová skupina, ktorá sa viaže v pozícii 2- alebo 3- na indolové jadro, alebo jeho soľ.

2. Indolový derivát podľa nároku 1, všeobecného vzorca (Ia),



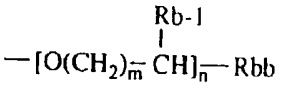
(Ia),

kde v polohe 3 indolového jadra substituent W a R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 majú význam uvedený v nároku 1, alebo jeho soľ.

3. Indolový derivát podľa nároku 1, kde R^1 je v polohe 5, 6 alebo 7 indolového jadra a R^2 je atóm vodíka, alebo jeho soľ.

4. Indolový derivát podľa nároku 2, v ktorom R^2 je atóm halogénu, nižšia alkylová skupina voliteľne substituovaná hydroxyskupinou, nižšia alkylová skupina alebo skupina vybraná z množín b alebo c, definovaných v nároku 1, alebo R^1 a R^2 môžu spolu tvoriť metyléndioxyskupinu, ktorá môže byť voliteľne substituovaná karboxylovou skupinou alebo nižšou alkoxykarbonylovou skupinou, a jeden zo substituentov R^1 a R^2 je v polohe 6 a druhý v polohe 7 indolového jadra, alebo jeho soľ.

5. Indolový derivát podľa nároku 2, kde R^1 je nižšia alkylová skupina substituovaná hydroxyskupinou, fenylaminoskupinou, nižšou alkylsulfonylaminoskupinou, nižšou dialkylsulfonylaminoskupinou alebo nasledujúcou skupinou a, b-1, c-1 alebo d, pričom
a je skupina všeobecného vzorca -X-Ra, kde X a Ra sú definované v nároku 1,
b-1 je skupina všeobecného vzorca



kde Rb-1 je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina a Rbb, m a n sú definované v nároku 1,
c-1 je skupina všeobecného vzorca $-O(CH_2)_p$-Rc-1, kde Rc-1 je nižšia alkanoylová skupina, fenylová skupina, nižšia monoalkylaminokarbonylová skupina a p má význam definovaný v nároku 1,
d je skupina všeobecného vzorca $-Y-(CH_2)_q$-Rd, kde Y, Rd a q sú definované v nároku 1,
R^2 je atóm vodíka, halogénu, nižší alkyl nesubstituovaný alebo substituovaný hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou alebo skupinou b-1 alebo c-1 a R^3, R^4 a R^5 majú význam definovaný v nároku 1, alebo jeho soľ.

6. Indolový derivát podľa nároku 2, kde R^1 je nižšia alkoxyskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižšia alkoxykarbonyl-nižšia alkoxyskupina, karboxy-nižšia alkoxyskupina, fenyl-nižšia alkoxyskupina alebo nižšia dialkylaminosulfonylová skupina, R^2 je atóm vodíka, halogénu, alkoxyskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižšia alkoxykarbonylnižšia alkoxyskupina, karboxy-nižšia alkoxyskupina alebo fenyl-nižšia alkoxyskupina, R^3 je atóm vodíka, R^4 je atóm halogénu a R^5 je metyl, alebo jeho soľ.

7. Indolový derivát podľa nároku 6, kde R^1 je metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, metyl, metoxykarbonyl, metoxykarbonylmetoxy, karboxymetoxy, benzyloxy alebo dimetylaminosulfonylová skupina, R^2 je atóm vodíka alebo metoxyskpina, R^3 je atóm vodíka, R^4 je atóm chlóru a R^5 je metyl, alebo jeho soľ.

8. Indolový derivát podľa nároku 6, kde R^1 je metoxy, etoxy, metoxykarbonyl, metoxykarbonylmetoxy alebo karboxymetoxylová skupina, ktorá je v polohe 6 alebo 7 indolového jadra, R^2 a R^3 sú atómy vodíka, R^4 je atóm chlóru a R^5 je metyl, alebo jeho soľ.

9. Indolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-metoxyindol-3-yl)-2-propylamino--1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

10. Indolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-etoxyindol-3-yl)-2-propylamino--1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

11. Indolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-karboxymetoxyindol-3-yl)-2--propylamino-1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

12. Optický izomér indolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-karboxymetoxyindol-3-yl)-2-propylamino-1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

13. Indolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-metoxykarbonylmetoxyindol-3--yl)-2-propylamino-1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

14. Optický izomér indolového derivátu všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-metoxykarbonylmetoxyindol-3-yl)-2-propylamino-1-(3-chlórfenyl)-etanol alebo jeho soľ.

15. Indolový derivát všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-karboxymetoxyindol-3-yl)-2--propylamino-1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

16. Optický izomér indolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorým je 2-(3-(7-karboxymetoxyindol-3-yl)-2-propylamino-1-(3-chlórfenyl)etanol alebo jeho soľ.

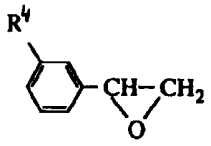
17. Farmaceutický prostriedok stimulujúci β_3-adrenergické receptory, **vyznačujúci sa tým**, že ako aktívnu zložku obsahuje terapeuticky účinné množstvo indolového derivátu podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ.

18. Farmaceutický prostriedok na liečenie cukrovky, **vyznačujúci sa tým**, že ako aktívnu zložku obsahuje terapeuticky účinné množstvo indolového derivátu podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ.

19. Farmaceutický prostriedok na liečenie obezity, **vyznačujúci sa tým**, že ako aktívnu zložku obsahuje terapeuticky účinné množstvo indolového derivátu podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ.

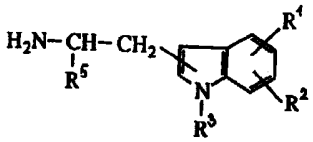
20. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje indolový derivát podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ a farmaceuticky vhodný nosič alebo riedidlo.

21. Spôsob prípravy indolového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, alebo jeho soli, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčenina všeobecného vzorca (III)



(III),

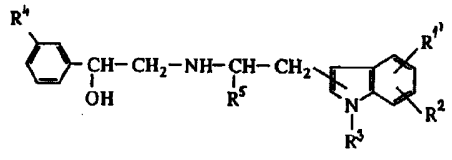
kde R^4 má význam definovaný v nároku 1, reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV)



(IV),

kde R^1, R^2, R^3 a R^5 majú význam definovaný v nároku 1, alebo ich soli, v prítomnosti rozpúšťadla alebo bez rozpúšťadla, pri teplote v rozsahu od izbovej teploty až 150 °C.

22. Spôsob prípravy indolového derivátu všeobecného vzorca (I-b)

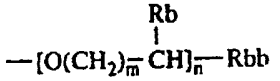


(I-b),

kde $R^{1'}$ je nižšia alkylová skupina substituovaná alebo nesubstituovaná hydroxyskupinou, fenylsulfonylaminoskupinou, alkylsulfonylaminoskupinou, nižšou mono- alebo dialkylaminosulfonylskupinou alebo skupinou a', b, c alebo d' alebo spolu s R^2 tvorí metyléndioxyskupinu nesubstituovanú alebo substituovanú karboxyskupinu alebo nižšiu alkoxykarbonylskupinu, pričom

a' je skupina -X'-Ra, kde X' je O alebo S a Ra je definované v nároku 1 s tým, že pokiaľ je X' síra, potom Ra je nižšia alkylová skupina,

b je skupina



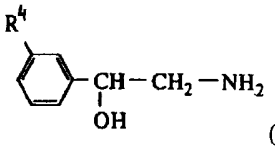
,

kde Rb, Rbb, m a n sú definované,

c je skupina $-O(CH_2)_p$-Rc, kde Rc a p sú definované v nároku 1,

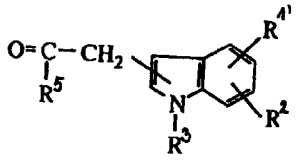
d' je skupina $-Y'-(CH_2)_q$-Rd, kde Y' je S a Rd a q sú definované v nároku 1,

a R^2, R^3, R^4 a R^5 sú definované v nároku 1, alebo ich soli, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (V)



(V),

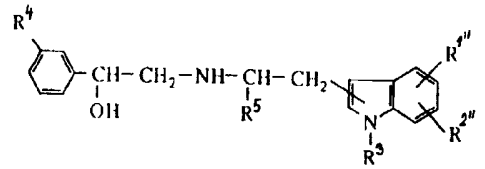
kde R^4 je definovaný v nároku 1, so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)



(VI),

kde $R^{1'}$ je definovaný a R^2, R^3 a R^5 sú definované v nároku 1, v prítomnosti redukčného činidla alebo katalyzátora, ktoré redukujú len iminovú, nie karbonylovú skupinu, v rozpúšťadle a pri teplote 20 až 80 °C pri použití redukčného činidla alebo pri teplote 10 až 25 °C pri použití katalyzátora.

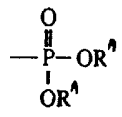
23. Spôsob prípravy indolového derivátu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ic)



(Ic),

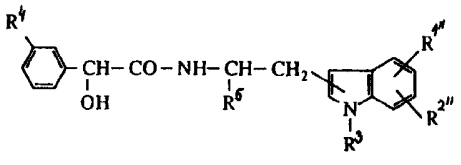
kde $R^{1''}$ je nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná hydroxyskupinou, fenylsulfonylaminoskupinou, alkylsulfonylaminoskupinou, nižšou mono- alebo dialkylaminosulfonylskupinou alebo skupinou a alebo c'' alebo spolu s $R^{2''}$ tvorí metyléndioxyskupinu, pričom a je skupina -X-Ra, kde X a Ra sú definované v nároku 1,

c'' je skupina $-O(CH_2)_p$-Rc'', kde Rc'' je hydroxyskupina, fenylová skupina alebo skupina



,

kde R^A je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina a p je definované v nároku 1, $R^{2''}$ je atóm vodíka, halogénu, nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná hydroxyskupinou, hydroxyskupina, nižšia alkoxyskupina alebo skupina c'', alebo spolu s $R^{1''}$ tvorí metyléndioxyskupinu a R^3, R^4 a R^5 sú definované v nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



(VII),

kde $R^{1''}$, $R^{2''}$ sú definované a R^3, R^4 a R^5 sú definované v nároku 1, redukuje redukčným činidlom v prítomnosti vhodného rozpúšťadla pri teplote 0 až 160 °C.

Koniec dokumentu