



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 058 985** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 403/12, A 61 K**  
**31/395//((C 07 D 403/12, 209:12,**  
**209:02)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5010591/04, 17.12.1991  
(30) Приоритет: 18.12.1990 GB 9027425  
(46) Дата публикации: 27.04.1996  
(56) Ссылки: D.K. Dixon et al, Adv Study Behav  
1990, 19, 171-204. Mol. Toxicol 1, 341-350,  
1987. Eur. J.Cancer Clin. Oncol 25, 75-77, 1989.

(71) Заявитель:  
Сандос АГ (CH)  
(72) Изобретатель: Арнольд Кайт Диксон[GB],  
Рудольф Карл Андреас Гигер[CH]  
(73) Патентообладатель:  
Сандос АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Использование: в качестве биологически  
активных веществ в фармацевтической  
композиции, пригодной для лечения  
психических расстройств. Сущность  
изобретения: продукт: производные индола  
общей формулы (I), приведенной в тексте  
описания, где R<sub>1</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)алкил, R<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> -  
C<sub>7</sub>)алкил в свободном виде или в виде соли.

Реагент 1: 7 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-алкокси-1H-индол-3-ил  
карбоксильная кислота. Реагент 2:  
пропановый алкалоид общей формулы II, где  
R<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) алкил. Условия реакции: в  
среде инертного растворителя при 20 - 70°C.  
Фармацевтическая композиция содержит  
фармацевтически приемлемый носитель и  
активное вещество 1 в количестве 2,5 мкг -  
2,5 мг. 3 с. и 1 з. п. ф. - лы.

RU 2 0 5 8 9 8 5 C 1

RU 2 0 5 8 9 8 5 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 058 985** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 403/12, A 61 K**

**31/395/(C 07 D 403/12, 209:12,  
209:02)**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5010591/04, 17.12.1991

(30) Priority: 18.12.1990 GB 9027425

(46) Date of publication: 27.04.1996

(71) Applicant:  
Sandoz AG (CH)

(72) Inventor: Arnol'd Kajt Dikson[GB],  
Rudolf Karl Andreas Giger[CH]

(73) Proprietor:  
Sandoz AG (CH)

(54) **INDOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION BASED THEREON FOR TREATING MENTAL DISORDERS**

(57) Abstract:

FIELD: used as biologically active agents in pharmaceutical composition suitable for treating mental disorders. SUBSTANCE: product: indole derivatives of general formula I wherein R<sub>1</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; R<sub>2</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl in free form or as salt. Reagent 1: 7-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoxy-1H-indol-3-yl

carboxylic acid. Reagent 2: propane alkaloid of general formula II, wherein R<sub>2</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alkyl. Reaction conditions: in inert solvent at 20-70 °C. The pharmaceutical composition comprises pharmaceutically acceptable carrier and active agent I in amount of from 2,5 mcg to 2,5 mg. EFFECT: improved properties of the pharmaceutical composition. 4 cl

RU 2 058 985 C1

RU 2 058 985 C1

Изобретение относится к новым 3,7-двузамещенным индольным производным, способу их получения и фармацевтическим композициям на их основе.

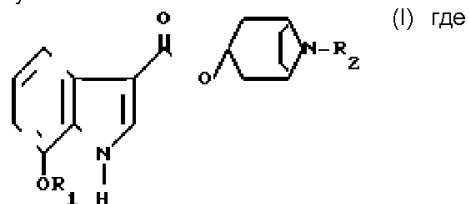
Известны следующие производные индола:

(1H, 5H)-8-метил-8-аза-бицикло(3.2.1)окт-3-ильного эфира 7-окси-1H-индол-3-карбоксильной кислоты, который описан в качестве возможного дополнительного продукта превращения;

(1H, 5H)-8-метил-8-аза-бицикло(3.2.1)окт-ильного эфира 1H-индол-3-карбоксильной кислоты при инкубации с дифференцированными клетками крысиной и человеческой гепатомы (in vitro (Mol.Foxicol, 1,341-350, 1987);

1,2,3,9-тетрагидро-8-окси-9-метил-3/(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил-/4H-карбазол-4-она, который описан в качестве продукта превращения 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3/(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил-/4H-карбазол-4-она (Eur.J. Cancer Clin.Oncol. 25, suppl.1,75-77, 1989).

Изобретение касается соединения формулы

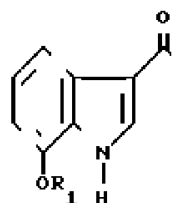


R<sub>1</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил;

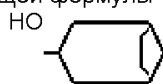
R<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) алкил.

Указанные соединения могут существовать в свободном виде или в виде соли. Данные соединения обладают ценными фармакологическими свойствами.

Индольные соединения общей формулы I получают конденсацией соединений формулы



вышеуказанное значение, с соединением общей формулы



вышеуказанное значение.

Процесс проводят при температуре от комнатной до 70°C в присутствии инертного растворителя, например, этилацетата. Можно использовать также спирт, в частности, в форме соли щелочного металла, предпочтительно соли лития. Такие соли получают известными способами, например, в реакции n-бутиллития со спиртом в тетрагидрофуране. При желании реакцию проводят в присутствии гетероциклического или третичного амина, например, пиридина или триэтиламина, особенно при получении амидов. Температура реакции от -10 до 10 °C. В качестве инертных органических растворителей допускается использование также эфира или диметоксизтана.

Выделение и очистку соединений формулы (I) также осуществляют

общепринятыми методами.

Соединения формулы (I) в форме свободного основания могут быть преобразованы в соли с помощью той или иной кислоты, в частности с соляной, малоновой, гидробромовой, малеиновой, яблочной, фумаровой, щавелевой или виннокаменной кислотами. Частичные аммониевые соли соединений формулы (I) получают обычными способами, например, в реакции с метилированным иодом.

Пример 1. (1 α H, 5 α H)-8-метил-8-аза-бицикло(3.2.1)окт-3- α -ильный эфир 7-метокси-1H-индол-3-карбоксильной кислоты.

19,1 г 7-метокси 1H-индол-3-ил карбоксильной кислоты суспензируют в 300 мл этилацетата. 10 мл оксалил-хлорида добавляют в полученную смесь на 30 мин при комнатной температуре. Образующийся раствор красно-бурового цвета перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре после чего концентрируют до 2/3 первоначального объема. Затем в конденсат по каплям добавляют 14 г тропина в 50 мл этилацетата при температуре примерно 50 °C. Образующуюся смесь перемешивают в течение еще 2 ч при 50°C, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре. Конечную суспензию разводят водой и экстрагируют смесь этилацетатом (трижды) после чего отмывают 2NHCl. Кислую фазу затем подщелачивают углекислым калием, трижды экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и упаривают до получения искомого соединения с температурой плавления 298-299°C, при которой происходит его разложение.

18,8 г таким образом полученного основания растворяют в 200 мл этанола и добавляют 1 эквивалент 4NHCl (15 мл). Раствор концентрируют до 2/3 от первоначального объема.

После кристаллизации из этанола продукт фильтруют и промывают. Получают 19 г целевого продукта в виде гидрохлорида. Т.пл. 298-299°C (разложение).

В литературе не известно использование в качестве фармацевтических средств соединений формулы (I) в свободной форме, либо в форме пригодных для фармацевтических целей солей и комплексов, которые в дальнейшем именуется "соединениями согласно изобретению". Эти соединения обладают ценными фармацевтическими свойствами и могут быть рекомендованы для клинического применения.

В частности, соединения согласно изобретению обладают социотропной активностью (A.K.Dixon et al.Adv. Study Behav, 1990, 19, 171-204), как показано при испытании на мышах по известному методу (A.K.Dixon et al. Triangle, 1982, 21, 95-105). В этом исследовании установлено, что указанные соединения вызывают зависимое от дозы изменение поведения животных в форме реакции на приближение к клетке. Это действие проявляется при дозах препаратов от 0,01 до 100 мкг/кг после перорального или парентерального введения и сказывалось на социально-поисковом поведении мышей, стимулируя его, и на

амбивалентной защитной реакции, которая угнеталась.

Действие соединений согласно изобретению на социальное поведение показано также в исследовании (K.A. Dixon et al. Adv. Study Behav. 19, 171, 1990), в котором пары содержащихся в отдельных клетках самцов переводились в одну большую общую клетку, незнакомую животным, после чего регистрировались их поведенческие реакции и позы. Один из членов пары получал либо тестируемое соединение, либо только растворитель в форме внутрибрюшинных инъекций за 45 мин до пересадки в общую клетку. Установлено действие тестируемых соединений на социальное поведение мышей (усиление поисковой активности) после внутрибрюшинного введения в дозах 0,01-100 мкг/кг.

Соединения согласно изобретению ингибируют также повышение концентрации кортикостерона в плазме крови мышей при виде агрессивного, но изолированного самца. При пероральном введении в дозах 0,1-10 мг/кг в день на протяжении 14 дн они восстанавливают концентрацию кортикостерона в крови до нормальной величины.

Кроме того, соединения согласно изобретению являются антагонистами 5HT<sub>3</sub>. Это подтверждается следующим.

Они характеризуются активным избирательным связыванием со связывающими местами 5HT<sub>3</sub>, например, в клетках N1E-115 при оценке по методу D.Hoyer H.C. Neijt (Mol.Pharm. 33, 303-309). Показатель pK<sub>0</sub> для описанного в примере соединения составляет 8,87 ± 0,01.

Они оказывают стимулирующее действие на опорожнение желудка крыс, как показано в стандартных тестах in vivo после внутрибрюшинного введения в дозах от 0,01 до приблизительно 1 мг/кг. Тестировавшиеся соединения вводят за 15 мин до введения животным 25 стеклянных бусин, а выведение последних из желудочно-кишечного тракта регистрируют спустя 5, 10, 15 и 30 мин. Показатель ED<sub>50</sub> для описанного в вышеприведенном примере соединения составляет 0,2 мг/кг в случае его внутрибрюшинной инъекции.

Они вызывают блокаду рефлекса Бензолда-Яриша, как показано, например, в исследовании по методу I. R.Fojard (Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharm. 326, 36-44, 1984). При испытании соединения, описанного в вышеприведенном примере, величина ED<sub>50</sub> составляет 70 мкг/кг.

В связи с вышеизложенным, соединения согласно изобретению могут быть рекомендованы для лечения психических расстройств, в частности, состояний тревоги различного генеза и расстройств, вызванных стрессорными воздействиями. Их можно использовать также при лечении таких расстройств, как депрессивные и маниакально-депрессивные состояния, антисоциальность, нарушение способности к восприятию новой информации, бессонница, а также старческие расстройства, в том числе панические состояния, боязнь пространства, навязчивые явления.

Рекомендуемые суточные дозы

колеблются от 0,01 до 5 мг, их можно вводить дробно, например, 4 раза в день.

Предпочтительно применение для терапевтических целей соединения, описанного в вышеприведенном примере.

Соединения согласно изобретению можно вводить в свободной форме или в форме пригодных для фармацевтического применения солей или композиций. Из активность аналогична активности свободных соединений.

Настоящие индолные производные могут использоваться в фармацевтических композициях, в состав которых входит соединение согласно изобретению и пригодные для фармацевтических целей растворители или носители. Эти соединения можно вводить обычными способами, например, парентерально, в форме растворов для инъекций (или суспензий), а также перорально (например, в форме таблеток или капсул), или интраназально или использовать для их введения свечи. Однократная дозировка свободных соединений или их пригодных для фармацевтического применения солей может составлять 2,5 мкг 2,5 мг.

Пример составления фармацевтической композиции.

Ингредиент Вес (мг)

Активное вещество 0,5

(по примеру)

Лактоза (200 меж.) 116,5

Кукурузный крахмал 80,0

Диоксид кремния (Аэросил 200) 1,0

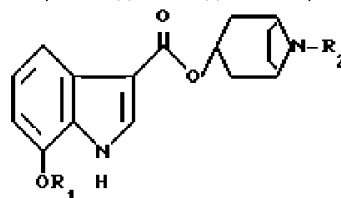
Стеарат Mg 2,0

Всего: 200,0

Ингредиенты соединяют удобным образом и наполняют 80 мг капсулы.

#### Формула изобретения:

1. Производные индола общей формулы I



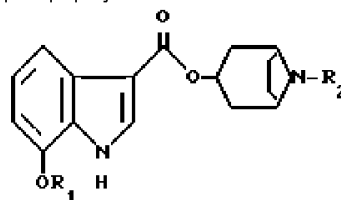
где R<sub>1</sub> C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкил;

R<sub>2</sub> C<sub>1</sub> C<sub>7</sub>-алкил,

в свободном виде или в виде соли.

2. Производные по п. 1, отличающиеся тем, что R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>.

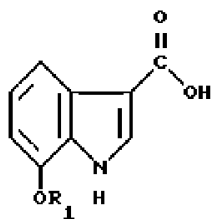
3. Способ получения производных индола общей формулы I



где R<sub>1</sub> C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкил;

R<sub>2</sub> C<sub>1</sub> C<sub>7</sub>-алкил,

в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что проводят конденсацию соединения общей формулы II



где R<sub>1</sub> имеет указанное значение,  
с соединением общей формулы III



где R<sup>2</sup> имеет указанное значение,  
с выделением продукта в свободном виде  
или в виде соли.

5 4. Фармацевтическая композиция для  
лечения психических расстройств,  
включающая активное вещество и  
фармацевтически приемлемый носитель,  
отличающаяся тем, что в качестве активного  
вещества композиция содержит соединения  
общей формулы I по пп. 1 и 2 в количестве  
10 2,5 мкг 2,5 мг.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60