



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309648**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 209/14, A 61 K 31/40

Patentstyret

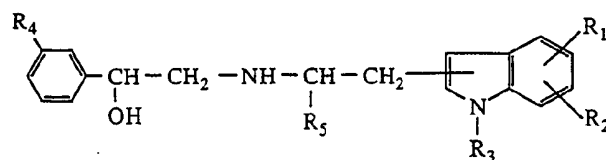
(21) Søknadsnr	19972427	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.11.27, PCT/JP95/02400
(22) Inng. dag	1997.05.28	(85) Videreføringssdag	1997.05.28
(24) Løpedag	1995.11.27	(30) Prioritet	1994.11.29, JP, 321402/94
(41) Alm. tilgj.	1997.07.28		
(45) Meddelt dato	2001.03.05		

(71) Patenthaver	Dainippon Pharmaceutical Co Ltd, 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP
(72) Oppfinner	Shiro Kato, Sakai-shi, Osaka, JP Hiroshi Harada, Suita-shi, Osaka, JP Yoshimi Hirokawa, Ikoma-shi, Nara, JP Naoyuki Yoshida, Sakai-shi, Osaka, JP Hitoshi Kawashima, Osaka-shi, Osaka, JP
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) **Benevnelse** Indolderivat og farmasøytisk preparat inneholdende dette

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Et indolderivat representert ved generell formel (I)



eller et salt derav, hvori R_1 betegner lavere alkoxy, lavere alkoxykarbonyl-lavere alkoxy, carboxy-lavere alkoxy, lavere alkoxykarbonyl, fenyl-lavere alkoxy, eventuelt hydroxylert lavere alkyl, di(lavere alkyl)amino-sulfonyl etc.; R_2 betegner hydrogen, halogen, lavere alkoxy, lavere alkoxykarbonyl-lavere alkoxy, carboxy-lavere alkoxy etc.; R_3 betegner hydrogen eller lavere alkyl; R_4 betegner halogen eller trifluormethyl; R_5 betegner lavere alkyl. Forbindelsen er et kraftig β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende middel med høy selektivitet, og er anvendbar som et forhindrende eller behandlende middel for fedme, diabetes etc.

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse angår et nytt indolderivat med en kraftig β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet med
5 glimrende adrenoseptorselektivitet.

Kjent teknikk

Det har vært kjent at β -reseptoren av den sympatiske nerve har to subtyper, dvs. β_1 -reseptor og β_2 -reseptor.
10 For tiden har β_1 -adrenerge reseptor-stimulerende midler blitt klinisk anvendt som en hjertefunksjonsaktivator eller en vasopressor, og β_2 -adrenerge reseptor-stimulerende midler har vært anvendt som en bronchodilator.

Nylig er det blitt funnet og isolert β_3 -adrenerg
15 reseptor som den tredje subtype av den β -adrenerge reseptor, og som er forskjellig fra de ovenfor angitte to subtyper [Emorine, L.J. et al; Science, 245, 1118-1121 (1989)]. Den β_3 -adrenerge reseptor eksisterer ved brune adipose celler og er blitt fastslått å utvise termogenetisk aktivitet ved de-
20 komponering av lipider av hvite adipose celler som adhererer til det subkutane vev eller de indre organer, slik at den β_3 -adrenerge reseptor er blitt foreslått å være forbundet med én av årsakene til fedme. Enn videre er det blitt rapportert at krisen ved ikke-insulinavhengig diabetes mellitus også kan
25 være relatert med β_3 -adrenerg reseptor.

Når et β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende middel virker på den β_1 -adrenerge reseptor og også β_2 -adrenerge reseptor-subtyper, kan det være enkelte bivirkninger, slik som hyperfunksjon av hjerte, skjelvinger på hender og føtter etc.
30 Det har således vært et ønske å utvikle et legemiddel med en kraftig β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet, men som ikke har noen β_1 -adrenerg reseptor- og β_2 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet, eller som har en svak β_1 - og β_2 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet. I foreliggende
35 beskrivelse og krav er en forbindelse med slike egenskaper leilighetsvis uttrykt som "en forbindelse med glimrende adrenoseptor-selektivitet".

. Som et β_3 -adrenergiske reseptor-stimulerende middel er det beskrevet BRL35135 $\{(R^*,R^*)-(+)-[4-[2-[2-(3\text{-klorfenyl})-2\text{-hydroxyethylamino}]\text{-propyl}]\text{fenoxy}]\text{eddiksyremethylesterhydrobromid}$; japansk patentpublikasjon (Kokoku) nr. 26744/1988 og
5 Europa-patentpublikasjon nr. 23385}, SR-58611A $\{(R,S)\text{-N-(7-ethoxycarbonylmethoxy-1,2,3,4-tetrahydronafth-2-yl)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroxyethanaminhydroklorid}$; japansk patentpublikasjon (Kokai) nr. 66152/1989) og Europa-patentpublikasjon nr. 255415} etc. Disse BRL35135 og SR-58611A er imidlertid full-
10 stendig forskjellige fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som angitt nedenfor, da disse forbindelser ikke er indolderivater.

Indolforbindelsene angitt i Tabell 1 er også kjent.

15

20

25

30

35

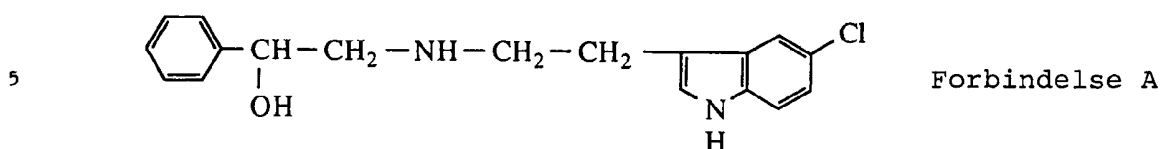
Tabell 1

	Kjemisk struktur	Farmakologisk aktivitet	Litteratur
5		β_2 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet	Tysk patentpublikasjon 3407861
10		Sentralnervesystem-inhibitoraktivitet	Britisk patentpublikasjon 861.428
15		Antibakteriell aktivitet	J.Org.Chem. 56, 4403-4407 (1991)
20		β -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet	Japansk patentpublikasjon (Kokoku) 2653/1971
25		β -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet	Japansk patentpublikasjon (Kokai) 139041/1977
30		β -adrenerg reseptor-blokkerende aktivitet	J.Med.Chem. 25, 670-679 (1982)

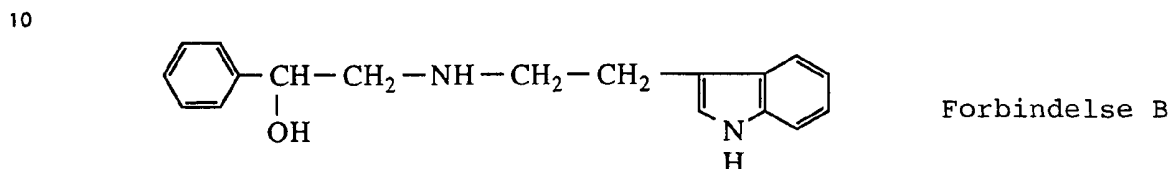
Disse forbindelser er imidlertid kjemisk strukturelt forskjellige fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse idet de har to substituenten på benzenringen og ingen substituent på indolkjernen. I tillegg er det i disse publikasjoner ikke foreslått at disse forbindelser har β -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet.

Følgende forbindelser er kjent for å ha en mer lignende kjemisk struktur med forbindelsene ifølge oppfinnelsen enn forbindelsene anført i Tabell 1.

Eksempelvis beskriver J. Pharm. Pharmacol., 17, 742-746 (1965) følgende forbindelse A.



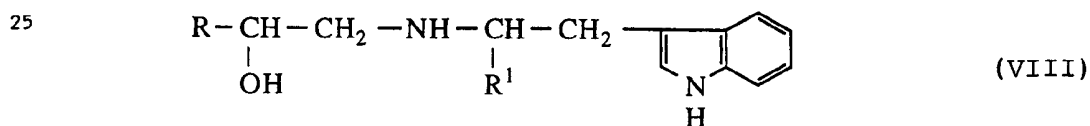
Acta. Polon. Pharm., 38, 407-410 (1981) (Chem. Abstr., 96, 142543k (1982) beskriver følgende forbindelse B.



15 De ovenfor angitte forbindelser A og B har forskjellig kjemisk struktur fra foreliggende forbindelser ved at de ikke har noen substituent på benzenringen og har ingen substituent svarende til substituenten R₅ i foreliggende forbindelser som angitt nedenfor. Disse publikasjoner angir enn videre over-

20 hodet ingen farmakologisk aktivitet av forbindelsene A og B.

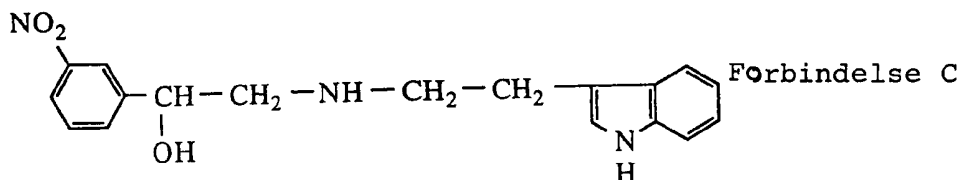
Chem. Abstr., 109, 128763n (1988) beskriver enn videre et N-indolylalkylamino-1-aryl-substituert alkanolderivat med følgende formel (VIII):



hvor R er en fenylgruppe, m- eller p-nitrofenylgruppe etc.
30 og R¹ er et hydrogenatom eller en methylgruppe.

Den ovenfor angitte forbindelse har en forskjellig kjemisk struktur fra foreliggende forbindelser ved at substituenten på benzenringen er en nitrogruppe, og ved at den ikke har noen substituent på indolkjernen. Forbindelsen av

35 den ovenfor angitte formel (VIII) innbefatter spesielt den følgende forbindelse C.

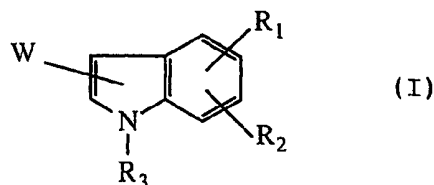


10 Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er meget bedre som et β_3 -adrenergt reseptor-stimulerende middel enn de ovenfor angitte forbindelser A, B og C som vist i de farmakologiske forsøk som er beskrevet nedenfor.

Et mål ved den foreliggende oppfinnelse er således å tilveiebringe et nytt indolderivat med en kraftig β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet med glimrende adrenerg reseptor-selektivitet, eller et salt derav.

Beskrivelse av oppfinnelsen

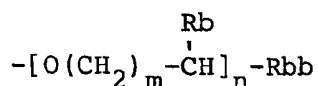
Foreliggende oppfinnelse angår et indolderivat som er kjennetegnet ved formel (I):



25 hvori R_1 er en lavere alkylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminosulfonylgruppe, eller en gruppe valgt fra etterfølgende (a) til (c),

30 (a) en gruppe av formelen: $-X-Ra$ (hvor X er O, Ra er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe);

(b) en gruppe av formelen:



35 (hvor Rb er et hydrogenatom, Rbb er en lavere alkoxy-carbonylgruppe eller en carboxylgruppe, m er et helt tall på 0 til 3 og n er 0 eller 1);

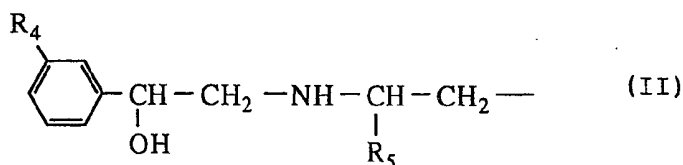
(c) en gruppe av formelen: $-O(CH_2)_p-R_c$ (hvor R_c er en lavere alkanoylgruppe, en hydroxygruppe, en cyanogruppe, en fenylgruppe, eller en mono- eller di-lavere alkylaminocarbonylgruppe, og p er et helt tall på 1 til 4);

5 R_2 er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, eller en lavere alkoxygruppe;

R_3 er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe;

W er en gruppe av formel (II) som binder til 3-stillingen av indolkjernen:

10



15

hvor R_4 er et halogenatom eller en trifluormethylgruppe og R_5 er en lavere alkylgruppe, eller et salt derav.

De strukturelle karakteristiske trekk ved forbindelsene (I) ifølge oppfinnelsen er:

- 20 (1) de har et spesifikt atom eller en spesifikk gruppe på 3-stillingen av benzenringen i substituenten W ;
- (2) substituenten R_5 er en lavere alkylgruppe;
- (3) de har spesifikke substituenten R_1 og R_2 på 4- til 7-stillingene av indolkjernen;
- 25 (4) de har substituenten W på 2- eller 3-stillingen av indolkjernen.

Den kraftige β_3 -adrenerge reseptor-stimulerende aktivitet og den glimrende adrenoceptor-selektivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er basert på de ovenfor

30 angitte strukturelle karakteristiske trekk ved foreliggende forbindelser eller en kombinasjon derav.

Uttrykkene anvendt i foreliggende beskrivelse og krav forklares i det etterfølgende.

Gruppen angitt med "lavere" betyr en med 1 til 4

35 carbonatomer. "Lavere alkylgruppe" innbefatter for eksempel methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl etc., men methyl, ethyl, propyl og isopropyl er mer

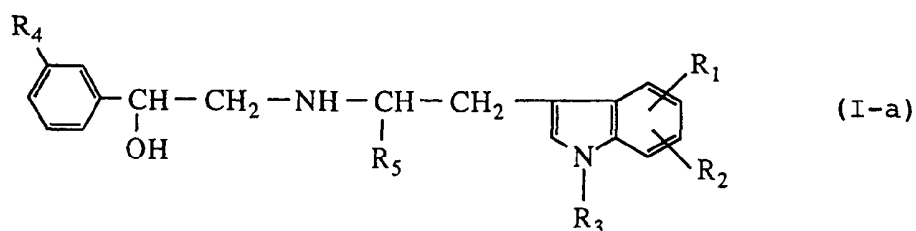
foretrukne. "Mono- eller di-lavere alkylaminosulfonylgruppen" innbefatter for eksempel monomethylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, monoethylaminosulfonyl, diethylaminosulfonyl etc. Den "lavere alkanoylgruppe" innbefatter for eksempel acetyl, propionyl etc. Den "mono- eller di-lavere alkylaminocarbonylgruppe" innbefatter for eksempel methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, methylethylaminocarbonyl etc. Den "lavere alkoxygruppe" innbefatter for eksempel methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek-butoxy, tert-butoxy etc.

Saltet av foreliggende forbindelser av formel (I) er for eksempel et syreaddisjonssalt derav, og spesielt et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt. Syreaddisjonssalter innbefatter for eksempel salter med en uorganisk syre slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre, og salter med en organisk syre slik som oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, melkesyre, eplesyre, sitronsyre, vinsyre, benzosyre, methansulfonsyre etc. I tillegg kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen som har en carboxylgruppe i definisjonen for substituenten R_1 eller R_2 eksistere i form av et alkalimetallsalt eller et salt med en organisk base, for eksempel et salt med et alkalimetall slik som natrium, kalium etc., eller et salt med en organisk base slik som triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, dicyklohexylamin etc.

Disse syreaddisjonssalter, alkalimetallsalter eller salter med en organisk base kan eksistere i form av et hydrat eller et solvat derav, og foreliggende oppfinnelse innbefatter også disse hydrater og solvater.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse av formel (I) har to asymmetriske carbonatomer. I formel (II) er carbonatomet til hvilket hydroxygruppen er bundet, og carbonatomet til hvilket R_5 er bundet, asymmetriske carbonatomer. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har således fire stereoisomerer, og foreliggende oppfinnelse innbefatter også disse optisk aktive forbindelser, racemiske forbindelser og en blanding derav.

Den foretrukne forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er en forbindelse av formel (I) hvori substituenten W binder til 3-stillingen av indolkjernen, dvs. en forbindelse av formel (I-a):



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor definert, eller et salt derav. Blant disse er den mer foretrukne forbindelse ifølge oppfinnelsen forbindelsen av formel (I-a) hvori R_1 binder til 5-, 6- eller 7-stillingen av indolkjernen og R_2 er et hydrogenatom, eller et salt derav, eller forbindelsen av formel (I-a) hvori R_2 er grupper forskjellig fra et hydrogenatom, og én av R_1 og R_2 binder til 6-stillingen av indolkjernen, og den andre binder til 7-stillingen derav, eller et salt derav.

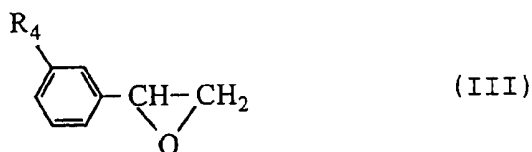
De mest foretrukne forbindelser er:

- (1) 2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol
 - (2) 2-[3-(7-ethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol
 - (3) 2-[3-(7-methoxycarbonylmethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol
 - (4) 2-[3-(7-carboxymethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)-ethanol
- og optiske isomerer derav, eller salter derav.

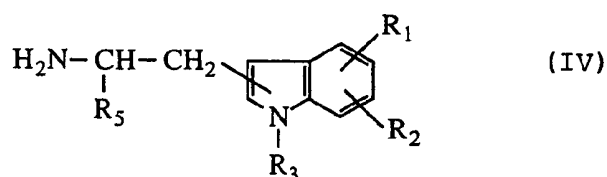
Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

Fremgangsmåte (a):

Forbindelsen av formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (III):



hvor R_4 er som ovenfor definert, med en forbindelse av formel (IV):



5 hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_5 er som ovenfor definert, eller et salt derav.

Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten løsningsmiddel. Løsningsmidlet skal velges i henhold til
 10 typen av utgangsforbindelser som skal anvendes, og innbefatter for eksempel alkoholer (f.eks. methanol, ethanol, isopropanol etc.), ketoner (f.eks. aceton, methylethylketon etc.), halogenerte hydrocarboner (f.eks. methylenklorid, kloroform etc.),
 ethere (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan etc.),
 15 aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, toluen etc.), ethylacetat, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxyd og lignende, og disse løsningsmidler kan anvendes alene eller i kombinasjon av to eller flere derav. Når enn videre forbindelsene (IV) er i form av et syreaddisjonssalt, for eksempel et salt med en
 20 uorganisk syre slik som hydroklorid, hydrobromid etc., eller et salt med en organisk syre slik som oxalat, maleat, fumarat etc., utføres reaksjonen i nærvær av en base. Basen innbefatter for eksempel et alkalimetallhydrogencarbonat slik som natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat etc., et
 25 alkalimetallcarbonat slik som natriumcarbonat, kaliumcarbonat etc., eller en organisk base slik som triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin etc. Når enn videre en carboxylgruppe er innbefattet i substituentene R_1 eller R_2 , utføres reaksjonen i nærvær av en base som nevnt
 30 ovenfor.

Reaksjonstemperaturen varierer i henhold til typen av utgangsforbindelser som anvendes, men er vanligvis i området fra romtemperatur til ca. 150°C , fortrinnsvis i området fra ca. 25°C til ca. 100°C .

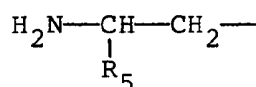
35 I fremgangsmåte (a) har begge av utgangsforbindelsene (III) og (IV) et asymmetrisk carbonatom, og reaksjonen forløper under opprettholdelse av stereokonfigurasjonen av det asymmetriske carbonatom for å gi den ønskede forbindelse

(I) med samme stereokonfigurasjon. Eksempelvis erholdes den ønskede forbindelse (I) med (R,R)-konfigurasjon fra utgangsforbindelsen (III) med R-konfigurasjon og utgangsforbindelsen (IV) med R-konfigurasjon.

Den optisk aktive forbindelse av formel (III) kan fremstilles for eksempel ved en lignende metode med den som er beskrevet i Bloom, J.D. et al., J.Med. Chem, 35, 3081-3084 (1992), eller i Eliel, E.L. & Delmonte, D.W., J.Org.Chem, 21, 596-597 (1956). Den optisk aktive forbindelse av formel (IV) kan for eksempel fremstilles ved en lignende metode med den som er beskrevet i Repke, D.B. & Ferguson, W.J., J. Heterocycl., Chem., 13, 775-778 (1976).

Utgangsforbindelsen av formel (IV) kan fremstilles for eksempel ved metoden beskrevet i J.Org. Chem., 25, 1548-1558 (1960).

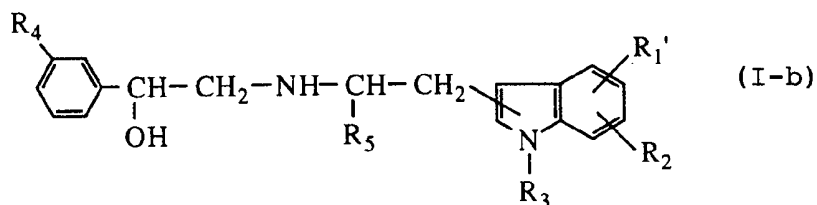
Blant utgangsforbindelsene av formel (IV) kan forbindelsen av formel (IV) hvori gruppen av følgende struktur:



hvori R_5 er som ovenfor definert, bindes til 3-stillingen av indolkjernen i henhold til metoden beskrevet i J.Org.Chem., 51, 4294-4295 (1986).

Fremgangsmåte (b):

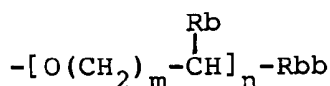
Forbindelsen av formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse hvori substituent R_1 er en mere begrenset gruppe R_1' , dvs. forbindelsen av formel (I-b);



hvori R_1' er en lavere alkylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminosulfonylgruppe, eller en gruppe valgt fra følgende (a)', (b) og (c),

(a)' er en gruppe av formel: $-X'-Ra$ (hvor X' er O, Ra er som ovenfor definert);

(b) en gruppe av formel

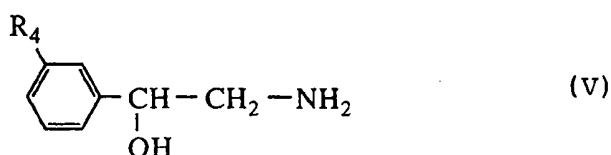


(hvor Rb , Rbb , m og n er som ovenfor definert);

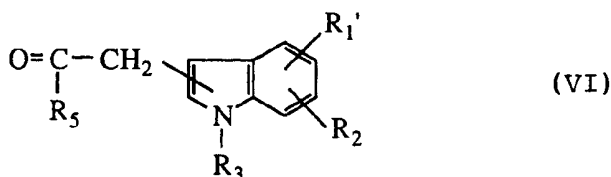
(c) en gruppe av formelen: $-O(CH_2)_p-Rc$

(hvor Rc og p er som ovenfor definert);

kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (V):



hvor R_4 er som ovenfor definert, med en forbindelse av formel (VI):



hvor R_1' , R_2 , R_3 og R_5 er som ovenfor definert, under reduksjonsbetingelser.

"Omsetning under reduksjonsbetingelser" i foreliggende fremgangsmåte betyr omsetning av forbindelsen (V) og forbindelsen (VI) i nærvær av et reduksjonsmiddel eller en katalysator som kan redusere bare imingruppen dannet under reaksjonen, men som ikke påvirker carbonylgruppen i det hele tatt.

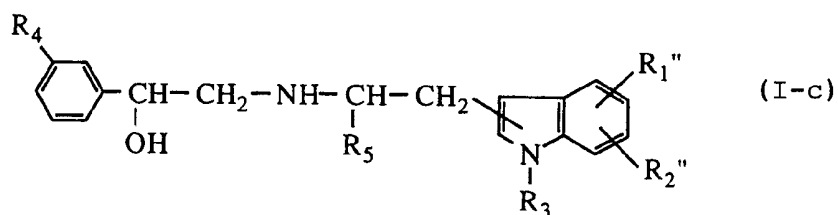
Reduksjonsmidlet innbefatter for eksempel natriumcyanborhydrid og katalysatoren innbefatter for eksempel palladium, platinaoxyd etc.

Reaksjonen utføres i nærvær av et reduksjonsmiddel eller en katalysator i et egnet løsningsmiddel. Løsningsmidlet er fortrinnsvis alkoholer slik som metanol, ethanol etc. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra ca. 20°C til ca. 80°C når et reduksjonsmiddel anvendes, og når en

katalysator anvendes utføres den vanligvis ved en temperatur på fra 10° C til ca. 25° C.

Fremgangsmåte (c):

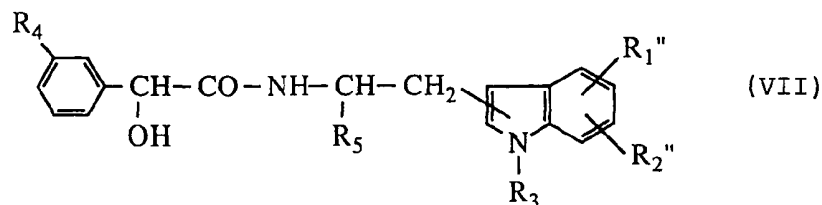
Forbindelsen av formel (I) hvori en carbonylgruppe eller en cyanogruppe ikke er innbefattet i substituenten R₁ eller R₂, dvs. forbindelsen av formel (I-c):



hvor R₁'' er en lavere alkylgruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminosulfonylgruppe eller en gruppe valgt fra de etterfølgende (a) eller (c)'',

(a) en gruppe av formelen -X-Ra (hvor X og Ra er som ovenfor definert);

(c)'' en gruppe av formel: -O(CH₂)_p-Rc'' (hvor Rc'' er en hydroxygruppe eller en fenylgruppe, R₂'' er et hydrogenatom, en hydroxygruppe eller en lavere alkoxygruppe, og R₃, R₄ og R₅ er som ovenfor definert, kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse av formel (VII):

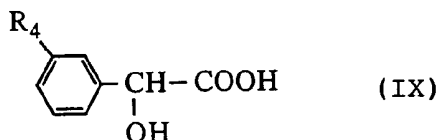


hvor R_1'' , R_2'' , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor definert, en reduksjon.

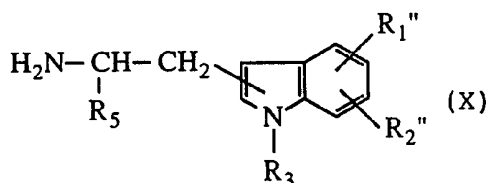
Reaksjonen utføres i nærvær av et reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel. Reduksjonsmidlet innbefatter for eksempel diboran, lithiumaluminiumhydrid, eller et alkoxykompleks derav, et overgangsmetallsalt derav, natriumborhydrid forbundet med aluminiumklorid, bortrifluorid, fosforoxyklorid eller en carboxylsyre (f.eks. eddiksyre, trifluoreddiksyre etc.) etc. Løsningsmidlet innbefatter for eksempel ethere slik som diethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, dioxan, diglym etc. Reaksjonstemperaturen varierer i henhold til typen av reduksjonsmiddel som anvendes, men den er vanligvis i området fra ca. 0°C til ca. 160°C .

Stereokonfigurasjonen av det asymmetriske carbonatom av utgangsforbindelsen (VII) bibeholdes i sluttproduktet ved den ovenfor angitte fremgangsmåte.

Utgangsforbindelsen (VII) er en ny forbindelse, og fremstilles for eksempel ved omsetning av en forbindelse av formel (IX):



hvor R_4 er som ovenfor definert, med en forbindelse av formel (X):



hvor R_1'' , R_2'' , R_3 og R_5 er som ovenfor definert, eller et salt derav.

Omsetningen av forbindelsen (IX) og forbindelsen (X) utføres i nærvær av et kondenseringsmiddel slik som N,N'-dicyklohexylcarbodiimid, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydroklorid, N,N'-carbonyldiimidazol, N,N'-carbonyldisuccinimid, 1-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-

kinolin, difenylfosforylazid, propanfosfonsyreanhydrid etc. Når N,N'-dicyklohexylcarbodiimid eller 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydroklorid anvendes som et kondenseringsmiddel kan reaksjonen utføres under tilsetning av N-hydroxysuccinimid, 1-hydroxybenzotriazol etc.

Reaksjonen utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel. Løsningsmidlet innbefatter for eksempel de samme løsningsmidler som nevnt for fremgangsmåte (a). Enn videre kan forbindelsen (X) anvendes i form av et syreaddisjonssalt derav, som nevnt i fremgangsmåte (a), og når syreaddisjonssaltet av forbindelsen (X) anvendes, utføres reaksjonen i nærvær av en organisk base slik som triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin etc. Reaksjonen utføres vanligvis ved en temperatur på fra ca. 20° C til ca. 50° C.

Stereokonfigurasjonen av forbindelsen (IX) og forbindelsen (X) bibeholdes i den ønskede forbindelse (VII).

Den optisk aktive forbindelse av forbindelsen (IX) fremstilles for eksempel ved en lignende metode med den som er beskrevet i Collet, A. og Jacques, J., Bull. Soc. Chim. France, 3330-3334 (1973).

Den optisk aktive forbindelse av forbindelsen (X) fremstilles for eksempel ved en lignende metode med den som er beskrevet i japansk patentpublikasjon (Kokai) nr. 22559/1988.

Produktene erholdt ved de ovenfor angitte fremgangsmåter kan isoleres og renses på en konvensjonell måte slik som kromatografi, omkrystallisering, reutfelling etc.

Produktene erholdt ved de ovenfor angitte fremgangsmåter kan erholdes enten i form av et syreaddisjonssalt derav eller en fri base i henhold til de reaksjonsbetingelser som anvendes. Disse produkter kan omdannes til et syreaddisjonssalt eller en fri base på konvensjonell måte.

Når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse erholdt i de ovenfor angitte fremgangsmåter, eller utgangsforbindelsene er en racemisk forbindelse eller i form av en blanding av diastereomerer, separeres hver stereoisomer på konvensjonell måte, for eksempel ved metoden beskrevet i Europa-patentpublikasjon nr. 455006.

Best måte for utførelse av oppfinnelsen

Farmakologiske forsøk:

De etterfølgende farmakologiske forsøk ble foretatt for å evaluere aktivitetene av representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse uttrykt ved:

- (1) Human β_3 - og β_2 -adrenerge reseptor-stimulerende aktiviteter
- (2) Redusering av aktiviteten av blodglukosenivå, og
- (3) Anti-fedmeaktivitet.

Først forklares etableringen av de cellelinjer som sterkt uttrykker humane β_3 - og β_2 -adrenerge reseptorer, hvorefter forsøkene ved anvendelse av disse eksemplifiseres.

Etablering av cellelinjen som sterkt uttrykker human β_3 -adrenerg reseptor

- (1) Konstruksjon av ekspresjonsvektor:

En ekspresjonsvektor for dyreceller, pKCRH2

(Mishina et al., Nature 307: 604-608 (1984)) ble oppsluttet med en restriksjonsendonuklease SalI og ble bluntet med DNA Blunting Kit (Takara Shuzo Co., Ltd). Separat ble en annen ekspresjonsvektor for dyreceller, pSV2-neo (Southern and Berg, J. Mol. Appl. Genet. 1: 327-341 (1982)) oppsluttet med restriksjonsendonukleaser AccI og AatII og ble bluntet med DNA Blunting Kit. Disse DNA ble ligert med DNA Ligation Kit (Takara Shuzo Co., Ltd.) og ble innført i E. coli HB101

på konvensjonell måte under dannelsen av transformantene. Plasmid-DNA ble fremstilt fra transformantene og ble oppsluttet med en restriksjonsendonuklease PstI. En klon som produserte ca. 3,8 kbp, 2,2 kbp, 1,4 kbp og 0,9 kbp fragmenter ble utvalgt for å gi et plasmid angitt som pKCNO. Plasmid pKCNO ble oppsluttet med en restriksjonsendonuklease HindIII og ble ligert med den etterfølgende syntetiske adaptor 1 representert ved SEKV.ID NR.: 1 med DNA Ligation Kit.

5'-AGCTCCTGCAGGCGCGCCGATATCTCGAGCGCGCGGTACCA-3'

3'-GGACGTCCGCGCGGCTATAGAGCTCGCCGGCGCCATGGTTCGA-5'

Reaksjonsblandingen ble anvendt for transformasjon av E. coli HB101 og plasmid-DNA ble fremstilt fra de utvalgte transformanter. Plasmid-DNA ble oppsluttet med restriksjonsendonuklease DraI og HindIII og en klon som produserte ca. 430 bp fragment ble utvalgt for å gi et plasmid angitt som pKCN1 for ekspresjonsvektor.

(2) Konstruksjon av ekspresjonsplasmid:

Totalt RNA ble ekstrahert fra human neuroblastomacellelinje SK-N-MC (ATCC HTB 10) og cDNA ble syntetisert under anvendelse av SuperScript Systems (Life Technologies). cDNA ble forsterket med "GeneAmp PCR Kit" (Perkin-Elmer) ved anvendelse av følgende oligonukleotider 1 og 2 representert ved SEKV.ID NR.: 2 og NR.: 3 før primeren. 10 % dimethylsulfoxyd ble tilsatt til reaksjonsblandingen ved PCR-reaksjonen.

5'-CCACCTGCAGGTGATTTGGGAGACCCC-3' --- oligonukleotid 1

5'-TTCTCGAGCCGGGAATCCCATGGGAC-3' --- oligonukleotid 2

Etter at reaksjonsblandingen var oppsluttet med restriksjonsendonukleaser Sse8387I og StuI, ble et ca. 1,3 kbp fragment isolert ved elektroforese. Dette fragment ble ligert med ekspresjonsvektor pKCN1 som ble oppsluttet med restriksjonsendonuklease Sse8387I og EcoRV, og det resulterende ble innført i E. coli HB101 på konvensjonell måte. Plasmid-DNA ble fremstilt fra den utvalgte transformant og nukleotid-

- sekvensen av det ca. 1,3 kbp fragment erholdt ved oppslutning av plasmid DNA med restriksjonsendonukleaser Sse8387I og XhoI ble bestemt. Sekvensen var identisk med den av human β_3 -adrenerg reseptor cDNA rapportert av Lelias et al. (FEBS Lett. 324; 127-130 (1994)). Dette plasmid for ekspresjon av human β_3 -adrenerg reseptor ble angitt som pKREX10.

(3) Etablering av sterkt uttrykkende cellelinje:

- Kinesisk hamster ovariecellelinje CHO-K1 (ATCC CCL 61) ble transformert med plasmidet pKREX10 som uttrykker human β_3 -adrenerg reseptor ved calciumfosfatmetoden, og transformanter ble utvalgt med 600 $\mu\text{g/ml}$ av G-418 (Life Technologies) i MEM-Dulbeccos medium (ICN Biomedicals) supplert med 10 % kalvefosterserum og 11,5 $\mu\text{g/ml}$ prolin.
- I kulturene av 69 G-418 resistente kloner ble disse celler skrellet av ved inkubering med fosfatbufret saltvann inneholdende 0,5 mM ethylendiamintetraacetat (EDTA) ved 37° C i 10 minutter etter at mediet var fjernet. Cellene ble oppsamlet ved sentrifugering og ble suspendert i 10 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,5) inneholdende 1 mM EDTA til en konsentrasjon på 5×10^6 celler/ml. Denne suspensjon (20 μl) og (-)-3-[^{125}I]jodcyanopindolol (1,5 nM) (Amersham) ble blandet i RPMI-1640-medium (200 μl) (ICN Biomedicals) inneholdende 1 % kvegserumalbumin, 0,1 % NaN_3 og 20 mM HEPES-buffer (pH 7,4) og blandingen ble inkubert ved 4° C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert med glassfilter GF/C (Whatman) på forhånd utbløtt med 0,3 % polyetylenimin og ble vasket under anvendelse av "BIO-DOT" apparatur (Bio-Rad-Laboratories), og radioaktiviteten på filteret ble tellt ved gammastråleteller. En klon angitt CHO/pKREX10-36 som utviste den høyeste radioaktivitet, ble anvendt for human β_3 -adrenerg reseptor-uttrykkende cellelinje.

Etablering av cellelinjen som sterkt uttrykker human β_2 -adrenerg reseptor

cDNA ble syntetisert med Poly(A)⁺ RNA avledet fra human hjerne (Clontech: varenummer CL6516-1) ved anvendelse av "SuperScript Systems" (Life Technologies). Dette cDNA ble

- forsterket med "GeneAmp PCR Kit" (Perkin-Elmer) ved anvendelse av følgende oligonukleotider 3 og 4 representert ved SEKV.ID NR. 4 og NR. 5 for primere.

5'-ACACCTGCAGGTGAGGCTTCCAGGCGTCC-3' --- oligonukleotid 3

5 5'-TGTAAGCTTCTGCTTTACAGCAGTGAGTC-3' --- oligonukleotid 4

Etter at reaksjonsblandingen var oppsluttet med restriksjonsendonukleaser Sse8387I og HindIII, ble et ca. 1,4 kbp fragment isolert ved elektroforese. Dette fragment ble ligert med ekspresjonsvektor pKCN1, oppsluttet med restriksjonsendonukleaser Sse8387I og HindIII, og ble innført i E. coli HB101 på konvensjonell måte. Plasmid-DNA ble fremstilt fra den utvalgte transformant og nukleotidsekvensen av det ca. 1,4 kbp fragment beholdt ved oppslutning av dette plasmid-DNA med restriksjonsendonukleaser Sse8387I, og HindIII ble bestemt. Sekvensen var identisk med den av humant β_2 -adrenerg reseptor-cDNA rapportert av Kobilka, B.K. et al. (Proc. Natl. Acad. Sci USA 84: 46-50 (1987)). Dette plasmid ble angitt som pKREX21 for sterk ekspresjon av human β_2 -adrenerg reseptor, og ble innført i CHO-K1 på samme måte som metoden for etablering av cellelinjen som sterkt uttrykker human β_3 -adrenerg reseptor. En klon angitt som CHO/pKREX21-8, som utviste høyeste radioaktivitet, ble anvendt for human β_2 -adrenerg reseptor-uttrykkende cellelinje.

25

Forsøk 1 Human β -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet:

Human β_3 -adrenerg reseptor sterkt uttrykkende cellelinje CHO/pKREX10-36 ble dyrket i 3 dager med MEM-Dulbeccos medium supplert med 10 % kalvefoster serum, 11,5 μ g/ml prolin og 200 μ g/ml G-418. Cellene ble skrellet av ved inkubering med fosfatbufret saltvann inneholdende 0,5 mM EDTA ved 37°C i 10 minutter etter at mediet var fjernet. CHO/pKREX10-36-cellene ble oppsamlet ved sentrifugering og ble suspendert i Hanks balanserte salter (ICN Biomedicals) inneholdende 1 mM L-ascorbinsyre og 1 mM 3-isobutyl-1-methylxanthin til en konsentrasjon på ca. 2×10^6 celler/ml. Denne suspensjon (100 μ l) og en testforbindelse ble blandet i 500 μ l av det samme balanserte salt og ble inkubert ved

37° C i 30 minutter, etterfulgt av koking i 5 minutter for å avslutte reaksjonen. Etter sentrifugering av reaksjonsblandingen ble mengden av cAMP i supernatanten målt ved anvendelse av "cAMP EIA System" (Amersham).

På lignende måte ble mengden av cAMP målt ved anvendelse av CHO/pKREX21-8 for den sterkt uttrykkende humane β_2 -adrenerge reseptor i stedet for den CHO/pKREX10-36 for sterk ekspresjon av human β_3 -adrenerg reseptor.

Mengdene av cAMP ved tilsetning av 10^5 M av (-)-isoproterenol til reaksjonsblandingen eller ikke tilsetning av dette i det hele tatt ble bestemt som 100 % og 0 %, og den relative maksimale respons av hver forbindelse ifølge oppfinnelsen er uttrykt som egenaktivitet % [I.A. (%)].

EC₅₀-verdien som er en konsentrasjon av testforbindelsen som er nødvendig for å oppnå 50 % av cAMP-akkumulering, ble beregnet ved minste kvadraters regresjonsanalyse av konsentrasjons-responskurven for hver forbindelse.

Resultatene er vist i Tabell 2. De ovenfor nevnte forbindelser A, B og C ble anvendt som en referanseforbindelse.

20

25

30

35

Tabell 2

Test- forbin- delse	Human β_3 - β_2 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet				
	EC ₅₀		β_2/β_3	I.A	
	β_3 -reseptor	β_2 -reseptor		β_3 -reseptor	β_2 -reseptor
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
Forb. A	910	410	0.5	92	16
Forb. B	180	—*2	—	100	8
Forb. C	540	—*2	—	105	5
IP*3	5.5	5.6	1.0	100	100

*1: Forbindelsen ifølge eksempel 1 (heretter den samme)

*2: Ikke påvisbar på grunn av at aktiviteten av disse forbindelser var relativt svak

*3: (-)-isoproterenol

En forbindelse med en lav EC₅₀-verdi og en høy I.A.-verdi betraktes som å ha en kraftig human β_3 - eller β_2 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet. Som vist i Tabell 2 er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, spesielt forbindelsene ifølge eksempel 1, 1-A, 1-A-b, 2, 2-A og 14, vist å ha en kraftig stimulerende aktivitet av human β_3 -

. adrenerg reseptor. Enn videre er den humane β_3 -adrenerge reseptor-stimulerende aktivitet av foreliggende forbindelser sterkere enn den humane β_2 -adrenerge reseptor-stimulerende aktivitet. I særdeleshet har forbindelsene ifølge eksempel 1,
5 1-A, 1-A-b, 2, 2-A og 14 glimrende adrenoseptorselektivitet for human β_3 -adrenerg reseptor.

På den annen side utviste referanseforbindelsene A, B og C som nevnt ovenfor, relativt svak human β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende aktivitet sammenlignet med forbindelsene
10 ifølge foreliggende oppfinnelse.

Ved undersøkelse med hensyn til økende aktivitet av graden av spontan kontraksjon i isolert høyre atrium fra marsvin utviste forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse praktisk talt ingen human β_1 -adrenerg reseptor-stimulerende
15 aktivitet.

Som det fremgår i de ovenfor angitte resultater kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse være et humant β_3 -adrenerg reseptor-stimulerende middel med glimrende adrenoseptorselektivitet.

20

Forsøk 2 Blodglukosereduserende aktivitet på fastede mus

En testforbindelse suspendert i 0,5 % tragantløsning ble oralt administrert til en ddY hannmus (vekt: 20 - 30 g) under fasting, og blodet ble oppsamlet før og tre timer etter
25 administreringen av testforbindelsen. Glukosenivået i blodet ble bestemt ved metoden ifølge Kunst A. et al (Hexokinase/G6PDH-metoden) (Bergmeyer, H.U. (utg.), Methods in Enzymology, vol. VI, 3. utg., Verlag Chemie GmbH, Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel, 163-172 (1984)). Blodglukosereduserende aktivi-
30 tet av testforbindelsen ble uttrykt ved ED₂₅-verdien, som er en konsentrasjon av testforbindelsen som er nødvendig for å redusere glukosenivået i blodet før administreringen av testforbindelsen ved 25 %. Gliclazid ble anvendt som en referanseforbindelse som er et kommersielt tilgjengelig legemiddel for
35 behandling av diabetes mellitus. Resultatene er vist i Tabell 3.

Tabell 3

Testforbindelse	Blodglukosereduserende aktivitet i mus (ED ₂₅ ; 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

*: Forbindelsen ifølge eksempel 1 (heretter den samme)

Forsøk 3 Anti-fedmeaktivitet på diabetiske, fete mus:

En testforbindelse suspendert i 0,5 % tragantløsning ble oralt administrert til en diabetisk, fet mus (KK-Ay/Ta, Jcl. hunn; 50 - 60 g, Clea Japan Inc.) i en dose på 3 mg/kg/dag i tre uker hvorefter retroperitonealt adiposevev og interskapulært adiposevev ble tatt, og vekten derav ble målt som hvitt adiposevev og brunt adiposevev. Resultatene er vist i Tabell 4.

Tabell 4

Gruppe	Vekt av hvitt adiposevev (g)	Vekt av brunt adiposevev (g)
Kontroll	4,92±0,28	0,460±0,03
Forbindelse ifølge eksempel 1	2,35±0,12 *	0,289±0,04 *

*: Det er en signifikant forskjell fra dataene av kontrollen med $p < 0,01$.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser lav toksisitet, eksempelvis utviste forbindelsen ifølge eksempel 1-A ingen toksisitet overhodet ved oral administrer-

ing til en dose på 300 mg/kg (vekt) i akutt toksisitetsforsøk under anvendelse av mus. Når den terapeutisk effektive dose således taes i betraktning er forbindelsene ifølge oppfinnelsen ikke beheftet med noe sikkerhetsproblem i en levende kropp.

5 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er glimrende β_3 -adrenerge reseptor-stimulerende midler med høy adreno-septorselektivitet, og er anvendbare ved profylakse eller behandling av fedme og diabetes mellitus i pattedyr, inn-
befattende mennesker. Enn videre kan forbindelsene ifølge
10 foreliggende oppfinnelse også anvendes ved behandling av irri-
tabelt tarmsyndrom, akutt eller kronisk diaré, eller ved for-
bedring av symptomer slik som abdominal smerte, kvalme, brek-
ninger, abdominalt ubehag etc., ledsaget av peptisk sår, akutt
eller kronisk gastritt, galle dyskinesia, cholecystitt etc.

15 Forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres som et β_3 -adrenergt reseptor-stimulerende middel enten oralt, parenteralt eller rektalt, men fortrinnsvis ved oral rute. Dosen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse varierer
20 i henhold til administreringsrute, betingelsene, alder av pasi-
enten eller type av behandling (profylakse eller behandling)
etc., men er vanligvis i området på 0,01 - 20 mg/kg/dag,
fortrinnsvis i området 0,05 - 10 mg/kg/dag.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse admini-
25 streres vanligvis i form av et farmasøytisk preparat som frem-
stilles ved blanding derav med en farmasøytisk akseptabel bærer
eller et fortynningsmiddel. Den farmasøytisk akseptable bærer
eller fortynningsmidlet kan være ethvert konvensjonelt middel
som vanligvis anvendes innen det farmasøytiske område, og som
30 ikke reagerer med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.
Egnede eksempler på den farmasøytisk akseptable bærer eller
fortynningsmiddel er for eksempel laktose, glukose, mannitol,
dextrin, stivelse, hvitt sukker, magnesiummetasilikataluminat,
syntetisk aluminiumsilikat, krystallinsk cellulose, natrium-
35 carboxymethylcellulose, hydroxypropylstivelse, kalsiumcarboxyl-
methylcellulose, ionebytterharpiks, methylcellulose, gelatin,
gummiarabicum, hydroxypropylcellulose, lav-substituert
hydroxypropylcellulose, hydropropylmethylcellulose, polyvinyl-

. pyrrolidon, polyvinylalkohol, lett vannfri siliciumsyre, magnesiumstearat, talkum, carboxyvinylpolymer, titanoxyd, sorbitanfettsyreester, natriumlaurylsulfat, glycerol, glycerolfettsyreester, rensset lanolin, glycerogelatin, polysorbat, makrogol, vegetabilsk olje, voks, ikke-ionisk overflateaktivt middel, propylenglykol, vann etc.

Det farmasøytiske preparat er for eksempel tabletter, kapsler, granuler, pulvere, siruper, suspensjoner, stikkpiller, gelpreparater, injeksjonspreparater etc. Disse preparater fremstilles ved en konvensjonell metode. Ved fremstillingen av væsker oppløses eller suspenderes forbindelsen ifølge oppfinnelsen i vann eller i et egnet annet løsningsmiddel når de administreres.

Tabletter og granuler belegges på konvensjonell måte. I injeksjonspreparatene foretrekkes det å oppløse et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt av forbindelsen (I) ifølge foreliggende oppfinnelse i vann, men om nødvendig kan den oppløses i et isotonisk middel, og enn videre kan en pH-regulator, et buffermiddel eller et konserveringsmiddel tilsettes.

Disse preparater kan inneholde forbindelsen ifølge oppfinnelsen i et forhold på minst 0,01 %, fortrinnsvis til et forhold på 0,05 - 70 %. Disse preparater kan også inneholde andre farmasøytisk effektive forbindelser.

Eksempler

Den foreliggende oppfinnelse illustreres mer i detalj ved de etterfølgende referanseeksempler og eksempler.

Identifiseringen av forbindelsene ble utført ved elementæranalyse, massespektrum, IR-spektrum, NMR-spektrum etc.

Følgende forkortelser ble anvendt i den foreliggende beskrivelse for å forenkle beskrivelsen:

Me: Methyl
Et: Ethyl
Ph: Fenyl
E: Ethanol
M: Methanol

H: n-hexan
DE: Diethylether
CF: Kloroform
EA: Ethylacetat
5 DMF: Dimethylformamid
s: Singlett
d: Dublett
dt: Dobbel triplett
dd: Dobbel dublett
10 t: Triplett
m: Multiplett
q: Kvartett
MS: Massespektrum

15 Referanseeksempel 1

Fremstilling av 3-(2-aminopropyl)-7-methoxyindol:

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved følgende fremgangsmåter i henhold til metoden beskrevet i britisk patentpublikasjon 974 893.

20 (1) 16 ml dimethylformamid (DMF) ble avkjølt i et isbad og ble dråpevis tilsatt 5 ml fosforoksyklorid og blandingen ble omrørt i 10 minutter. En løsning av 6,5 g 7-methoxyindol som var fremstilt fra 3-methyl-2-nitroanisol i henhold til metoden beskrevet i Heterocycles, 16, 1119-1124 (1981), i 16 ml DMF
25 ble dråpevis tilsatt til blandingen og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Til blandingen ble det tilsatt 30 ml 30 % vandig natriumhydroxydløsning under isavkjøling og blandingen ble oppvarmet til ca. 80° C i fem minutter i et varmt bad og fikk stå for å avkjøles. Det utfelte materiale
30 ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med vann og ble tørket under dannelse av 4,6 g urent 7-methoxyindol-3-aldehyd.

(2) En blanding av 3,6 g ammoniumacetat, 1 ml eddiksyreanhydrid og 3,2 ml eddiksyre ble oppvarmet under omrøring til 50° C i 20 minutter og ble tilsatt 4,5 g av produktet erholdt
35 i (1), 19,2 ml eddiksyre og 16 ml nitroethan. Blandingen ble oppvarmet til 100° C og ble tilsatt 2,25 g natriumacetat. Blandingen ble kokt under tilbakeløpskokning i 2 timer mens 3,2 ml eddiksyreanhydrid gradvis ble dråpevis tilsatt.

. Etter henstand og avkjøling ble vann tilsatt til blandingen og det utfelte faste materiale ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med vann og ble tørket under dannelse av 3,35 g urent 1-(7-methoxyindol-3-yl)-2-nitropropen.

5 (3) En løsning av 3,2 g av nitropropenforbindelsen erholdt i (2) 60 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til en suspensjon av 3,2 g lithiumaluminiumhydrid i 60 ml diethylether under isavkjøling, og blandingen ble kokt under tilbake-
løpskjøling i 5,5 timer. En mettet vandig løsning av natrium-
10 kaliumtartrat ble tilsatt til blandingen under isavkjøling og de uløselige materialer ble fjernet ved filtrering og filtratet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk under dannelse av 3,2 g av den urene ønskede forbindelse som
15 et oljeaktig produkt, og som ble anvendt som utgangsforbindelsen i Eksempel 1.

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

Referanseeksempel 2

20 Fremstilling av 3-(2-aminopropyl)-6-methoxycarbonylmethoxyindol

(1) 2,9 g 6-hydroxyindol, 2,7 g metylkloracetat, 5,5 g kaliumcarbonat og 0,2 g kaliumjodid ble tilsatt til 100 ml aceton og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og
25 de uløselige materialer ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble fordampet under redusert trykk. Residuet ble renset ved silicagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform) under dannelse av 2,83 g 6-methoxycarbonylmethoxyindol.

^1H -NMR spektrum ($CDCl_3$): 3,78 (3H, s, $COOCH_3$), 4,67 (2H, s, ^{1}
30 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) Til en løsning av 2,77 g av det ovenfor erholdte produkt i 50 ml benzen ble det tilsatt en løsning av 3,56 g 2-nitropropen i 17,8 ml benzen og blandingen ble kokt under
35 tilbakeløpskjøling i 15 timer. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk og residuet ble renset ved silicagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform) under dannelse av 2,15 g 3-(2-nitropropyl)-6-

methoxy-carbonylmethoxyindol som et oljeaktig produkt.

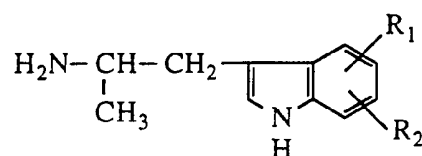
¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 1,56 (3H, d, J=7 Hz, CHCH₃), 3,10-3,48 (2H, m, CH₂CHNO₂), 3,77 (3H, s, COOCH₃), 4,64 (2H, s, OCH₂), 4,92 (1H, m, CHNO₂), 6,76-7,05 (3H, m), 7,48 (1H, m), 8,08 (1H, s, NH)

(3) 2,1 g av det ovenfor erholdt produkt ble oppløst i 50 ml ethanol og ble tilsatt Raney-nikkel og blandingen ble underkastet reduksjon ved 50° C under atmosfæretrykk. Etter at den teoretiske mengde av hydrogen var forbrukt ble Raney-nikkelen fjernet ved filtrering. Filtratet ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under dannelse av 1,98 g urent 3-(2-aminopropyl)-6-methoxycarbonylmethoxyindol som et oljeaktig produkt, og som ble anvendt som utgangsforbindelsen i Eksempel 7. MS (m/z): 263 (MH⁺)

Referanseeksempel 3-13

På samme måte som i Referanseeksempel 1 eller 2 ble følgende utgangsforbindelser som er angitt i Tabell 5 erholdt.

Tabell 5



	Ref.- eks.	R ₁	R ₂	MS (m/z) (MH ⁺)	Fremgangs- måte
10	3	7-OC ₂ H ₅	H	219	1*1
	4	6-OCH ₃	H	205	1
	5	7-OCH ₂ Ph	H	281	1
15	6	6-CH ₃	H	189	1
	7	7-CH ₃	H	189	1
	8	6-COOCH ₃	H	233	2*2
20	9	4-OCH ₃	H	205	1
	10	4-CH ₃	H	189	1
	11	6-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	281	2
25	12	6-OCH ₃	7-OCH ₃	219	1
	13	7-OCH ₂ COOCH ₃	H	263	2

30 *1: Fremstilt på samme måte som i Referanseeksempel 1.

*2: Fremstilt på samme måte som i Referanseeksempel 2.

Eksempel 1

Fremstilling av 2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)-ethanol:

Fremgangsmåte (a):

- 5 Til 20 ml methanol ble det tilsatt 0,77 g (3-klorfenyl)oxiran og 2,16 g 3-(2-aminopropyl)-7-methoxyindol, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 64 timer. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk og residuet ble rensset ved silicagelkolonnekromatografi
- 10 (elueringsmiddel: kloroform/methanol = 12:1), og fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble kombinert og konsentrert under redusert trykk under dannelse av 1,06 g av det oljeaktige produkt.

- ¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 1,12 (3H, d, J = 7Hz, CHCH₃), 2,61 (1H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 2,88-3,12 (2H, m), 3,95 (3H, s, OCH₃), 4,56 (1H, m, CHOH), 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)

- 0,3 g av det ovenfor erholdte oljeaktige produkt ble behandlet med fumarsyre under dannelse av 0,15 g av fumaratet
- 20 av den ønskede forbindelse (fumaratet av forbindelsen ifølge eksempel 1).

Sm.p. 143 - 147° C (omkrystallisert fra ethanol/diethylether).

25 Fremgangsmåte (b)

- Til 10 ml methanol ble det tilsatt 0,4 g 7-methoxyindol-3-aceton som ble fremstilt ved metoden beskrevet i britisk patent 974 893, og 0,45 g 2-(3-klorfenyl)ethanolaminhydroklorid og 0,2 g natriumcyanoborhydrid ble tilsatt under
- 30 isavkjøling. Blandingen ble omrørt i fem minutter og ble deretter omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk, og til residuet ble det tilsatt en mettet vandig natriumhydrogencarbonatløsning. Blandingen ble ekstrahert med ethyl-
- 35 acetat og ekstraktet ble vasket suksessivt med vann og en mettet vandig natriumkloridløsning og ble tørket over magnesiumsulfat. Det resulterende materiale ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk og det resulterende resi-

- duum ble renset ved silicagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel; kloroform/methanol = 15:1) under dannelselse av 0,58 g av den ønskede forbindelse som et oljeaktig produkt.

5 Fremgangsmåte (c):

- (1) Til 80 ml av en DMF-løsning inneholdende 12,24 g 3-(2-aminopropyl)-7-methoxyindol og 7,46 g 3-klormandelsyre ble det tilsatt 17,68 g benzotriazol-N-oxytris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorfosfat hvorpå 9,8 ml triethylamin ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i fem timer og til reaksjonsblandingen ble det tilsatt ethylacetat. Blandingen ble vasket suksessivt med vann, 10 % vandig sitronsyre-løsning, vann, en mettet vandig natriumhydrogencarbonat-løsning, vann og en mettet vandig natriumkloridløsning, og ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk og residuet ble renset ved silicagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel; ethylacetat/n-hexan = 1:1 $\longrightarrow$ 2:1) under dannelselse av 14,02 g N-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propyl]-3-klormandelamid som et oljeaktig produkt.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 1,12, 1,18 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃), 2,82-2,95 (2H, m, CH₂CH), 3,97 (3H, s, OCH₃), 4,33 (1H, m, CHCH₃), 4,85 (1H, s, CHOH), 6,65 (1H, m), 6,86-7,37 (7H, m), 8,26 (1H, d, J=13 Hz, CONH)

- (2) En løsning av 13,4 g av den ovenfor erholdte amidforbindelse i 144 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til 144 ml av en 1M boran-tetrahydrofurankompleksløsning ved 20° C og blandingen ble kokt under tilbaketilbakekjøling i 4 timer. Til blandingen ble det dråpevis tilsatt 150 ml methanol under isavkjøling. Blandingen ble kokt under tilbaketilbakekjøling i 1 time for å dekomponere overskuddet av boran. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk. Til residuet ble det tilsatt kloroform og blandingen ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumhydrogencarbonatløsning og en mettet vandig natriumkloridløsning og ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble fordampet for å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk, og residuet ble renset ved silicagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel;

- . kloroform/methanol = 20:1 $\longrightarrow$ 10:1) under dannelse av 7,35 g av den ønskede forbindelse som et oljeaktig produkt.

Eksempel 1-A

- 5 Fremstilling av 2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)ethanol:

Ved anvendelse av (R)-(3-klorfenyl)oxiran (fremstilt av SEPRACO, Ltd.; optisk renhet: 99,2 % e.e.) i stedet for (3-klorfenyl)oxiran i eksempel 1 ble den ønskede forbindelse
10 erholdt på samme måte som i eksempel 1, Fremgangsmåte (a), som et oljeaktig produkt.

MS (m/z): 359 (MH^+)

Eksempel 1-A-a og -b

- 15 Fremstilling av 2-[(2R eller 2S)-3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)ethanol og 2-[(2S eller 2R)-3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)-ethanol:

3,0 g 2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-(1R)-
20 1-(3-klorfenyl)ethanol erholdt i eksempel 1-A, som er en blanding av to diastereomerer, ble separert ved kolonnekromatografi under dannelse av forbindelsen (1-A-a) (0,82 g) som eluerte med et mindre polart løsningsmiddel, og forbindelsen (1-A-b) (1,12 g) som eluerte med et høyere polart løsningsmiddel.

25

Forbindelse (1-A-a):

Retensjonstid ved væskechromatografi med høy ytelse (HPLC): 20,3 min (optisk renhet: >99 % d.e.)

Separasjonsbetingelser for HPLC:

30

1. Kolonne: "CHIRALPAK AD" (4,6 mmØ x 250 mm, Daicel Chemical Industries, Ltd.)

2. Elueringsmiddel: n-hexan/ethanol/diethylamin = 85:15:0,1

3. Strømningshastighet: 0,4 ml/min

35

4. Temperatur: 40° C

5. Bølgelengde for påvisning: 254 nm

Sm.p. 129-130° C (omkrystallisert fra ethylacetat/n-hexan)

- ^1H -NMR spektrum (CDCl_3): 1,12 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CHCH_3), 2,57 (1H, dd, $J=12,7\text{ Hz}$), 2,81 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH), 2,91-3,09 (2H, m), 3,95 (3H, s, OCH_3), 4,59 (1H, dd, $J=8,4\text{ Hz}$, CHOH), 6,64 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6,95 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 7,03 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),
5 7,10-7,24 (4H, m), 7,32 (1H, m), 8,25 (1H, s, indol-NH)

Forbindelse (1-A-b):

Retensjonstid ved HPLC: 24,5 min (optisk renhet: >99 % d.e.)

- 10 Separasjonsbetingelser for HPLC: De samme som de i Forbindelse (1-A-a)

Sm.p. $86-87^\circ\text{C}$ (omkrystallisert fra ethylacetat/n-hexan)

- ^1H -NMR spektrum (CDCl_3): 1,12 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$, CHCH_3), 2,62 (1H, dd, $J=12,9\text{ Hz}$), 2,82 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH), 2,87 (1H, dd, $J=12,4\text{ Hz}$), 3,05 (1H, m, CHCH_3), 3,96 (3H, s, OCH_3), 4,49 (1H, dd, $J=9,4\text{ Hz}$, CHOH), 6,65 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6,99 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$),
15 7,04 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7,12-7,25 (4H, m), 7,33 (1H, m), 8,26 (1H, s, indol-NH)

20 Eksempel 2

Fremstilling av 2-[3-(7-ethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol:

0,92 g (3-klorfenyl)oxiran og 2,18 g 3-(2-aminopropyl)-7-ethoxyindol ble behandlet på samme måte som i eksempel 1,

- 25 Fremgangsmåte (a) under dannelsen av 1,16 g av den ønskede forbindelse som et oljeaktig produkt.

- ^1H -NMR spektrum (CDCl_3): 1,12 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$, CHCH_3), 1,48 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2,4 (2H, br, NH, OH), 2,60 (1H, d, t, $J=12,8\text{ Hz}$), 2,77-2,96 (3H, m), 3,04 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 4,55 (1H, dd, $J=9,4\text{ Hz}$, CHOH), 6,63 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$),
30 6,91-7,06 (2H, m), 7,10-7,25 (4H, m), 7,32 (1H, m), 8,27 (1H, s, indol-NH)

Eksempel 2-A

- 35 Fremstilling av 2-[3-(7-ethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)ethanol:

(R)-(3-klorfenyl)oxiran og 3-(2-aminopropyl)-7-ethoxyindol erholdt i det ovenfor angitte Referanseeksempel 3

ble behandlet på samme måte som i Eksempel 1-A under dannelsen av den ønskede forbindelse som oljeaktig produkt.

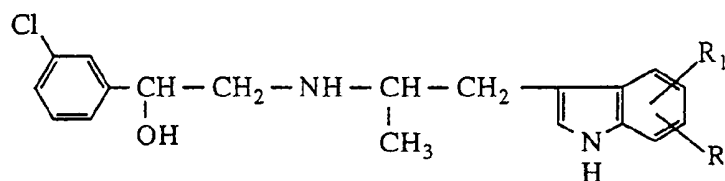
MS (m/z): 373 (MH⁺)

5 Eksempler 3 - 12

Under anvendelse av de tilsvarende indolforbindelser erholdt i Referanseeksempel 2 og 4 - 12 i stedet for 3-(2-aminopropyl)-7-methoxyindol i Eksempel 1, ble forbindelsene oppført i Tabell 6 erholdt på samme måte som i Eksempel 1,

10 Fremgangsmåte (a).

Tabell 6



20

Eks.	R ₁	R ₂	Syreaddi- sjonssalt	Sm.p. (°C)	Løsn.for omkryst.	MS (m/z) (MH ⁺)
3	6-OCH ₃	H		Olje		359
4	7-OCH ₂ Ph	H		Olje		435
5	6-CH ₃	H	—	103-107	CF/M	343
25 6	7-CH ₃	H	—	97-104	DE/H	343
7	6-OCH ₂ - COOCH ₃	H	3/4 HCl · 1/2 H ₂ O	55-65	CF/DE	417
8	6-COOCH ₃	H	—	118-123	EA/H	387
30 9	4-OCH ₃	H		Oil		359
10	4-CH ₃	H	—	134-139	DE/H	343
11	6-SO ₂ N- (CH ₃) ₂	H	3/4 HCl · 1/2 H ₂ O	109-114	E/DE	436
35 12	6-OCH ₃	7-OCH ₃	1/2 Fumarat	203-207	E/DE	389

• Eksempel 13

Fremstilling av 2-[3-(6-carboxymethoxyindol-3-yl)-2-propyl-amino]-1-(3-klorfenyl)ethanolnatriumsalt

0,42 g av forbindelsen fra Eksempel 7 og 0,3 g
5 natriumhydroxyd ble tilsatt til en vandig methanol-løsning
(methanol/vann = 2:1,9 ml) og blandingen ble kokt under
tilbakeløpskjøling i fire timer. Blandingene fikk deretter stå
ved 0° C i to timer og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved
filtrering under dannelse av 0,24 g av den ønskede forbindelse
10 som 1/2-hydrat.
Sm.p. 236 - 242° C.

Eksempel 14

Fremstilling av 2-[3-(7-methoxycarbonylmethoxyindol-3-yl)-2-
15 propylamino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)ethanol:

(R)-(3-klorfenyl)oxiran og 3-(2-aminopropyl)-7-
methoxycarbonylmethoxyindol erholdt i Referanseeksempel 13 ble
behandlet på samme måte som i Eksempel 1-A under dannelse av
den ønskede forbindelse som et oljeaktig produkt.

20 MS (m/z): 417 (MH⁺)

¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 1,13 (3H, d, J=6 Hz, CHCH₃), 2,62
(1H, dt, J=12,8 Hz), 2,77-3,13 (4H, m), 3,81 (3H, s, CO₂CH₃),
4,47-4,68 (1H, m, CHOH), 4,75 (2H, s, OCH₂), 6,57 (1H, d,
J=8 Hz), 6,92-7,06 (2H, m), 7,11-7,36 (5H, m), 8,77 (1H, s,
25 indol-NH)

Eksempel 15

Fremstilling av 2-[3-(7-carboxymethoxyindol-3-yl)-2-propyl-
amino]-(1R)-1-(3-klorfenyl)ethanol:

30 Forbindelsen erholdt i Eksempel 14 og natriumhydroxyd ble til-
satt til en vandig methanol-løsning (methanol/vann = 2:1) og
blandingene ble behandlet på samme måte som i Eksempel 13 under
dannelse av den ønskede forbindelse.

MS (m/z): 403 (MH⁺)

Eksempel 16 (fremstilling av tabletter)

Følgende komponenter ble blandet og knadd på konvensjonell måte, og blandingen ble granulert og det resulterende materiale ble ytterligere sammenpresset for tableting under dannelsen av 1000 tabletter (hver på 100 mg).

	Forbindelsen ifølge Eksempel 1	5 g
	Maisstivelse	25 g
	Laktose	54 g
	Krystallinsk cellulose	11 g
10	Hydroxypropylcellulose	3 g
	Lett vannfri siliciumsyre	1 g
	Magnesiumstearat	1 g

Industriell anvendelse

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbare som medikament for pattedyr, innbefattende mennesker, spesielt som et β_3 -adrenergt reseptor-stimulerende middel, og kan anvendes ved behandling av diabetes mellitus og fedme.

Sekvensliste

SEKV.ID NR. 1:

Lengde: 47 basepar

Type: nukleinsyre

Strengthet: dobbel

25 Topologi: lineær

Molekyltype: annen nukleinsyre, kjemisk syntetisk DNA

Andre: De 5 til 43 baser har en komplementær kjede som har TCGA som de 44 til 47 baser.

SEKVENNS:

30 AGCTCCTGCA GGCGCGCCGA TATCTCGAGC GGCCGCGGTA CCA 43

SEKV: ID NR. 2:

Lengde: 27 basepar

Type: nukleinsyre

Strengthet: enkel

35 Topologi: lineær

Molekyltype: annen nukleinsyre, kjemisk syntetisk DNA

ANTISENSE: Nei

SEKVENNS:

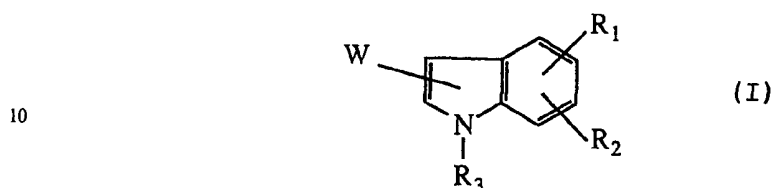
. CCACCTGCAG GTGATTGGG AGACCCC 27
SEKV.ID NR: 3:
Lengde: 27 basepar
Type: nukleinsyre
5 Strengethet: enkel
Topologi: lineær
Molekyltype: annen nukleinsyre, kjemisk syntetisk DNA
ANTISENSE: Ja
SEKVENNS:
10 TTCTCGAGCC GGGGAATCCC ATGGGAC 27
SEKV.ID NR: 4:
Lengde: 29 basepar
Type: nukleinsyre
Strengethet: enkel
15 Topologi: lineær
Molekyltype: annen nukleinsyre, kjemisk syntetisk DNA
ANTISENSE: Nei
SEKVENNS:
ACACCTGCAG GTGAGGCTTC CAGGCGTCC 29
20 SEKV.ID NR: 5:
Lengde: 29 basepar
Type: nukleinsyre
Strengethet: enkel
Topologi: lineær
25 Molekyltype: annen nukleinsyre, kjemisk syntetisk DNA
ANTISENSE: Ja
SEKVENNS:
TGTAAGCTTC TGCTTTACAG CAGTGAGTC 29

30

35

P a t e n t k r a v

- 5 1. Indolderivat,
k a r a k t e r i s e r t v e d formel (I):



hvor R_1 er en lavere alkylgruppe, en mono- eller di-lavere
alkylaminosulfonylgruppe, eller en gruppe valgt fra etter-
15 følgende (a) til (c),

(a) en gruppe av formelen: $-X-R_a$ (hvor X er O, R_a er
et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe);

(b) en gruppe av formelen:



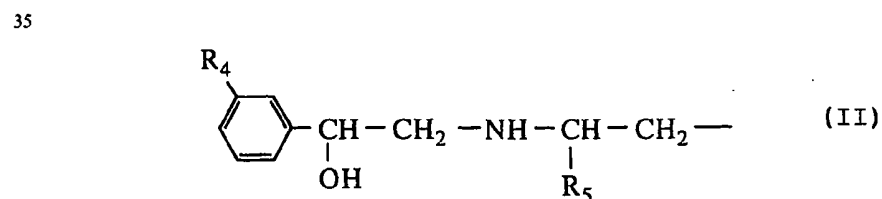
(hvor R_b er et hydrogenatom, R_{bb} er en lavere alkoxycarbon-
ylgruppe eller en carboxylgruppe, m er et helt tall på 0 til
25 3 og n er 0 eller 1);

(c) en gruppe av formelen: $-O(CH_2)_p-R_c$ (hvor R_c er en
lavere alkanoylgruppe, en hydroxygruppe, en cyanogruppe, en
fenylgruppe, eller en mono- eller di-lavere alkylaminocar-
bonylgruppe, og p er et helt tall på 1 til 4);

30 R_2 er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, eller en lavere
alkoxygruppe;

R_3 er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe;

W er en gruppe av formel (II) som binder til 3-stillingen av
indolkjernen:



hvor R_4 er et halogenatom eller en trifluormethylgruppe og R_5 er en lavere alkylgruppe, eller et salt derav.

2. Indolderivat ifølge krav 1,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 binder til 5-, 6- eller 7-stillingen av indolkjernen og R_2 er et hydrogenatom eller et salt derav.

3. Indolderivat ifølge krav 1,

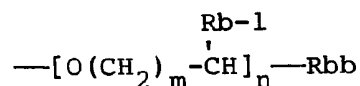
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at R_2 er grupper forskjellig fra et hydrogenatom, én av R_1 og R_2 binder til 6-stillingen av indolkjernen og den andre binder til 7-stillingen derav, eller et salt derav.

15 4. Indolderivat ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er en lavere alkylgruppe, en di-lavere alkylaminosulfonylgruppe eller en gruppe valgt fra følgende (a), (b-1) eller (c-1):

(a) en gruppe av formelen: $-X-Ra$ (hvor X og Ra er som
20 definert i krav 1);

(b-1) en gruppe av formelen



25 (hvor $Rb-1$ er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, Rbb , m og n er som definert i krav 1);

(c-1) en gruppe av formelen: $-\text{O}(\text{CH}_2)_p - \text{Rc-1}$ (hvor $Rc-1$ er en lavere alkanoylgruppe, en fenylgruppe, en mono-lavere alkylaminocarbonylgruppe, og p er som definert i krav 1); -

30 R_2 er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, eller en lavere alkoxygruppe, R_3 , R_4 og R_5 er som definert i krav 1, eller et salt derav.

5. Indolderivat ifølge krav 1,

35 k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er en lavere alkoxygruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxycarbonylgruppe, en lavere alkoxycarbonyl-lavere alkoxygruppe, en carboxy-lavere alkoxygruppe, en fenyl-lavere alkoxygruppe, eller en di-lavere alkylaminosulfonylgruppe, R_2 er et hydro-

genatom, en lavere alkoxygruppe, R_3 er et hydrogenatom, R_4 er et halogenatom og R_5 er en methylgruppe eller et salt deriv.

6. Indolderivat ifølge krav 5,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er en methoxygruppe, en ethoxygruppe, en methylgruppe, en methoxycarbonylgruppe, en methoxycarbonylmethoxygruppe, en carboxymethoxygruppe, en benzyloxygruppe, eller en dimethylaminosulfonylgruppe, R_2 er et hydrogenatom eller en methoxygruppe, R_3 er et hydrogenatom, 10 R_4 er et kloratom og R_5 er en methylgruppe, eller et salt deriv.

7. Indolderivat ifølge krav 6,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er en methoxygruppe, 15 en ethoxygruppe, en methoxycarbonylgruppe, en methoxycarbonylmethoxygruppe eller en carboxymethoxygruppe, som binder til 6- eller 7-stillingen av indolkjernen, R_2 og R_3 er et hydrogenatom, R_4 er et kloratom og R_5 er en methylgruppe, eller et salt deriv.

20

8. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er
2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klor-
fenyl)ethanol, optisk isomer av 2-[3-(7-methoxyindol-3-yl)-2-
25 propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol, eller et salt deriv.

9. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er
2-[3-(7-ethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klor-
30 fenyl)ethanol, optisk isomer av 2-[3-(7-ethoxyindol-3-yl)-2-
propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol, eller et salt deriv.

10. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er
35 2-[3-(7-methoxycarbonylmethoxyindol-3-yl)-2-propyl-
amino]-1-(3-klorfenyl)ethanol, optisk isomer av 2-[3-(7-
methoxycarbonylmethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klor-
fenyl)ethanol, eller et salt deriv.

11. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er

2-[3-(7-carboxymethoxyindol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-
klorfenyl)ethanol, optisk isomer av 2-[3-(7-carboxymethoxy-
indol-3-yl)-2-propylamino]-1-(3-klorfenyl)ethanol, eller et
salt derav.

12. β_3 -adrenergt reseptor-stimulerende middel,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter som aktiv

bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av indolderivatet
ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Middel for behandling av diabetes mellitus,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter som aktiv

bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av indolderivatet
ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Middel for behandling av fedme,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter som aktiv

bestanddel en terapeutisk effektiv mengde av indolderivatet
ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter indolderi-

vatet ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynnings-
middel.

16. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for frem-

stilling av et medikament med β_3 -adrenerg reseptor-stimuler-
ende aktivitet; for behandling av diabetes mellitus og for
behandling av fedme.