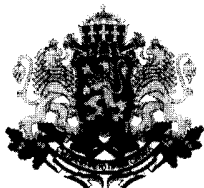


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 100093A

(51) A61K 31/40



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100093 (22) Заявено на 25.10.1995 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): MACOR, JOHN E. , SALEM,CT , SALEM,CT (US) ; PFIZER INC. , . , 10017 NEW YORK , 235 EAST 42 ND STREET NEW YORK (US) ; (72) Изобретател(и): MACOR, JOHN E. , SALEM,CT (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3	
Приоритетни данни				(86) № на РСТ заявка: РСТ/ IB94/0 / 0079 , 26.04.1994 (87) № и дата на РСТ публикация: 94/250 / 23 , 10.11.1994	
(31) 53930	(32) 27.04.1993	(33)	US		
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 30.04.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО 5HT1-АГОНИСТИ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтични състави и методи за използване на (r)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(п-метилпиридин-2-ил-метил)-1n-индол и (r)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиридин-2-ил метил)-1n-индол като 5HT1-агонисти.

22 претенции , 0

BG 100093A

25.10.95

A - 451/95 - PC

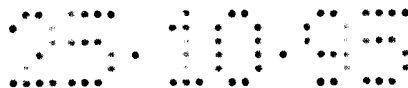
ИЗПОЛЗУВАНЕ НА ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО 5HT₁-АГОНИСТИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Представеното изобретение се отнася до фармацевтични състави, съдържащи индолови производни и до тяхното приложение в медицината. Активните съставки от представеното изобретение са полезни при лечението на мигрена и други заболявания.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Патенти на САЩ 4,839,377 и 4,855,314 и Публикация на Европейска патентна заявка номер 313397 се отнасят до 5-заместени-3-аминоалкилови индоли. Счита се, че съединенията са полезни за лечението на мигрена.



Британска патентна заявка 040279 се отнася до 3-аминоалкил-1H-индол-5-тиоамиди и карбоксамиди. Съединенията са считат за полезни при лечението на хипертония, заболяването на Раймонд и мигрена.

Публикация на Европейска патентна заявка номер 303506 се отнася до 3-полихидропиридил-5-заместени-1H-индоли. Счита се, че съединенията действуват като агонисти на 5HT₁-рецепторите и притежават съдосвиващо действие и са полезни при лечението на мигрена.

Публикация на Европейска патентна заявка номер 354777 се отнася до N-пиперидинил)индолил)етил-алканови сулфонамидни производни. Счита се, че съединенията действуват като 5HT₁-рецепторни агонисти и притежават съдосвиващо действие и са полезни при лечението на болки в главата.

Съединенията са описани главно в Международна публикация No. WO 92/06973.

Представеното изобретение се отнася до фармацевтични състави и методи за използване на (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиридин-2-илметил)-1H-индол и (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиридин-2-илметил)-1H-индол (по-нататък означавани като активни индоли).

Представеното изобретение се отнася до фармацевтичен състав за лечение на състояние, избрано от: хипертония, депресия, потиснатост, смущения в храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болка и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови заболявания, включващ количество от съединението на активните индоли или фармацевтично приемливата им сол, ефективно за лечението на тези състояния и фармацевтично приемлив носител.

Представеното изобретение се отнася също така до фармацевтичен състав за лечение на заболявания произтичащи от недостатъчна серотонергична невротрансмисия (напр. депресия, потиснатост, смущения в храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болка, хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови

заболявания, включващ количество от съединението на активните индоли или фармацевтично приемливата им сол, ефективно за лечението на тези състояния и фармацевтично приемлив носител.

Представеното изобретение се отнася също така до метод за лечение на състояние, избрано от хипертония, депресия, потиснатост, смущения в храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болка и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови заболявания.

Представеното изобретение се отнася също така и до метод за лечение на заболявания, произтичащи от недостатъчна серотонергична невротрансмисия.

Активните индоли от представеното изобретение могат да бъдат получени като се използват методите, описани в Международна публикация No. 92/06973.

Активните индоли са в състояние да образуват голямо разнообразие от различни соли с различни неорганични и органични киселини. Въпреки че тези соли трябва да бъдат фармацевтично приемливи за приемане от животните, често, в практиката е желателно първоначално да се изолира активен индол от реакционната смес като фармацевтично неприемлива сол и след това просто последната да се превърне обратно в свободното основно съединение чрез обработка с алкален реагент и последващо превръщане на свободната основа във фармацевтично приемлива киселинна адитивна сол. Киселинните адитивни соли на активните индоли се получават лесно чрез обработка на съединението с предимно еквивалентно количество от избрана неорганична или органична киселина във воден разтворител или в подходящ органичен разтворител като метанол или етанол. При внимателно изпаряване на разтворителя се получава желаната твърда сол.

Киселините, които се използват за получаване на фармацевтично приемливите соли на активните индоли, са тези, които образуват нетоксични киселинни адитивни соли, т.е., соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, като хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, нитрат, сулфат или

бисулфат, фосфат или хидрогенфосфат, ацетат, лактат, цитрат или хидрогенцитрат, тартарат или битартарат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, захарат, бензоат, метансулфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоатни)] соли.

Активните индоли и фармацевтично приемливите им соли (по-нататък наричани активни съединения), са полезни психотерапевтични средства и са мощни серотонинови (5HT₁) агонисти и могат да бъдат използвани при лечението на депресия, потиснатост, смущения в храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови заболявания и при други заболявания, произтичащи от недостатъчност на серотонергична невротрансмисия. Съединенията могат да бъдат използвани също така и като централно действащи антихипертонични и съдоразширяващи средства.

Активните съединения от представеното изобретение са оценени като антимигренозни агенти чрез тестване степента до която те подражават суматриптан при контрактиране ивица от vena saphena, изолирана от куче (P.P.A. Humphrey et al., Br.J.Pharmacol., 94, 1128 (1988)). Този ефект може да бъде блокиран с метиотепин, познат серотонинов антагонист. Суматриптанът е известно средство при лечението на мигрена и предизвиква селективно повишение на каротидното съдово съпротивление в анестезирано куче. Предполагано е (W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)), че това основата за неговата ефикасност.

Активните съединения от представеното изобретение са оценени като антимигренозни агенти посредством инхибирането на екстравазационния отговор на плазмен протеин в dura mater на морски свинчета, последвал едностранно електростимулиране на тригеминалния ганглий. При този опит се определя степента до която те подражават на суматрипана, едновременно по сила и ефикасност. Процедурата се извършва върху мъжки морски свинчета Hartley (200 - 250 г, от лабораториите Charles River, Wilmington, MA, U.S.A.), както е

описано от Markowitz et al., *J. Neurosci.*, 7, (12), 4129-4136 (1987) и също така от Lee et al., *Brain Research*, 626, 303-305 (1993). Накратко, процедурата се състои в поставяне на упоените с пентобарбитон животни в стереотаксична рамка. Първоначално в бедрената вена се инжектира ^{125}I -BSA (говежди серумен албумин) (50 мCi/kg), последвано, 5 мин по-късно от инжектиране на лекарството или носителя. След това в тригеминалните ганглии се поставят биполярни електроди и десният ганглий се стимулира в продължение на 5 минути (1,2 нА, 5 Hz, 5 мсек). След това животното се перфузира с биологичен разтвор през лявата сърдечна камера и се омъртвява, като *dura mater* се изрязва, претегля и се измерва радиоактивността ѝ. За всяко животно се определят стойностите Срм/мг мокро тегло за дясната спрямо лявата *dura mater* и се изчислява отношението за стимулирана спрямо нестимулираната страна. За да се сравнят статистически стойностите на тези отношения в съответните групи, обработени с носител или с активно съединение, се използва нечетен ученически t-тест. МЕД (минималната ефективна доза) за дадено съединение е най-малката доза, за която средната стойност на това отношение е значително по-ниска от тази, получена за групата, обработена с носител. Ефектът от съединенията в тези опити може да бъде частично блокиран с метерголин, познат серотонинов антагонист.

Съставите от представеното изобретение могат да бъдат приготвени по традиционен начин, като се използват един или повече фармацевтично приемливи носители. По такъв начин, активните съединения от изобретението могат да бъдат приготвени за орално, за смучене (бокално), интраназално, парентерално (т.е. венозно, мускулно или подкожно) или ректално приемане или под форма, подходяща за приемане чрез инхалиране или вдихване.

За орално приемане, фармацевтичните състави могат да бъдат под форма, напр. на таблетки или капсули, изготвени с традиционни средства с фармацевтично приемливи ексципиенти, като свързващи агенти (напр. предварително желатинизирано царевично нишесте, поливинилпиролитон или хидроксипропилова метилцелулоза); пълнители (напр. лактоза, микрокристална

целулоза или калциев фосфат); мазилни вещества (напр. магнезиев стеарат, талк или силикагел); дезинтегратори (напр. картофено нишесте или натриев нишестен гликолат) или омокрящи агенти (напр. натриев лаурилсулфат). Таблетите могат да бъдат покрити по добре известни методи. Течните състави за орално приемане могат да бъдат под формата на разтвори, сиропи или суспенсии или могат да бъдат под формата на сух продукт, който да се смеси с вода или друг подходящ носител непосредствено преди приемането му. Такива течни състави могат да бъдат приготвени по традиционните методи с фармацевтично приемливи добавки като суспендиращи агенти (напр. сорбитолов сироп, метилцелулоза или хидрогенирани едливи мазнини); емулгиращи агенти (напр. лецитин или акация); неводни носители (напр. бадемово масло, маслени естери или етилов алкохол) и консерванти (напр. метилови или пропилови р-хидроксibenзоати или сорбинова киселина).

За приемане чрез смучене (бокално), съставът може да бъде под формата на таблетки или на хапчета на смучене, приготвени по традиционен метод.

Активните съединения от изобретението могат да бъдат приготвени за парентерално приемане с инжекции, включително използването на традиционните техники за катетеризация или инфузия.

Лекарствените форми за инжектиране могат да бъдат приготвени под формата на единични дози, т.е. в ампули или в контейнери с много дози с прибавен консервант. Съставите могат да бъдат под формата на суспенсии, разтвори или емулсии във водни или маслени носители и могат да съдържат допълнителни агенти, като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи агенти. Съответно, активната съставка може да бъде в прахообразна форма, която да се превърне в първоначалната си форма с подходящ носител, напр. стерилна апиrogenна вода, преди използването ѝ.

Активните съставки на изобретението могат също така да бъдат приготвени като състави за анално приемане, като супозитории или клизмени разтвори с бавно отделяне, т.е. съдържащи нормалните основи за супозитории

като кокосово масло или глицериди.

За назално приемане или приемане чрез инхалиране, активните съединения от изобретението се доставят, за по-удобно, под формата на разтвор или суспензия от аерозолен контейнер с помпа, от който се изпомпва или изтискава от пациента необходимото количество или като аерозол в контейнер под налягане или небулизатор с подходящ пропелант, напр. дихлородифлуорометан, трихлорфлуорометан, дихлоротетрафлуорометан, въглероден двуокис или друг подходящ газ. В случая на аерозол под налягане, единичната доза може да се определя чрез монтирането на контейнера на специален вентил, подаващ измерено количество. Контейнерите под налягане или небулизаторите могат да съдържат разтвор или суспензия от активното съединение. Капсулите или касетите (изработени, напр. от желатин) за използване в инхалатор или инсуфлатор могат да бъдат приготвени като съдържащи прахообразна смес от съединението от изобретението с подходяща прахообразна основа като лактоза или нишесте.

Предложената доза от съединението (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол за орално, парентерално или бокално приемане за средно възрастен човек за лечение на изброените по-горе състояния (напр. мигрена), е от 0,1 мкг (микрограм) до 200 мг активна съставка за единична доза, която би могла да се приеме 1 до 4 пъти дневно. В едно от изпълненията фармацевтичният състав включва от 0,1 мкг до по-малко от 0,1 мг активна съставка за единична доза; в друго изпълнение фармацевтичният състав включва от 0,1 мкг до 0,09 мг активна съставка за единична доза и в трето изпълнение фармацевтичният състав включва от 0,5 мкг до 0,09 мг активна съставка за единична доза.

Предложената доза от съединението (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол за орално, парентерално или бокално приемане за средно възрастен човек за лечение на изброените по-горе състояния (напр. мигрена), е от 0,01 мкг до 200 мг активна съставка за единична доза, която би могла да се приеме 1 до 4 пъти дневно. В едно от изпълненията фармацевтичният

състав включва от 0,01 мкг до по-малко от 0,1 мг активна съставка за единична доза; в друго изпълнение фармацевтичният състав включва 0,01 мкг до 0,09 мг активна съставка за единична доза и в трето изпълнение фармацевтичният състав включва 0,05 мкг до 0,09 мг активна съставка за единична доза.

Аерозолните състави за лечение на изброените по-горе състояния (напр. мигрена) за средно възрастен човек, за предпочитане са така приготвени, че всяка измерена доза или "пуфкане" на аерозол да съдържа от 0,01 мкг до 1000 мкг от едно от съединенията (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиридин-2-илметил)-1H-индол или (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиридин-2-илметил)-1H-индол. В едно от изпълненията всяка измерена доза аерозол (от вентила на контейнера) съдържа 0,01 мкг до по-малко от 20 мкг активна съставка; в друго изпълнение, всяка измерена доза аерозол съдържа от 0,01 мкг до 19 мкг активна съставка и в трето изпълнение, всяка измерена доза аерозол съдържа от 0,05 мкг до 19 мкг активна съставка. Общата дневна доза в аерозола трябва да бъде в границите от 0,05 мкг до 10 мг. В едно от изпълненията общата дневна доза в аерозола ще бъде в границите от 0,05 мкг до по-малко от 100 мкг активна съставка, в друго изпълнение общата дневна доза в аерозола ще бъде в границите от 0,05 мкг до 99 мкг активна съставка. Приемането може да се извърши няколкократно дневно, напр. 2, 3, 4 или 8 пъти, като всеки път се приемат по 1, 2 или 3 дози.

Дадените по-долу примери илюстрират получаването на съединенията от представеното изобретение. Точките на топене са непроверени. ЯМР-данните са дадени в ppm (части за милион) (δ) и са спрямо деутериевият ключов сигнал от разтворителя. Специфичните ротации са измерени при стайна температура, като е използвана натриевата D-линия (589 nm).

Търговските реагенти са използвани без допълнително пречистване. Под хроматография се разбира колонна хроматография, проведена с използването на 32 - 63 мкм силикагел и под азотна атмосфера (флеш-хроматография). Стайна температура означава 20 - 25°C.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

ПРИМЕР 1

(R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиридин-2-илметил)-1H-индол

Към разбърквана смес от литиево-алуминиев хидрид (0,221 г, 5,82 ммол, 2 ге) в безводен тетраhydroфуран (15 мл) при 0°C се прибавя бързо разтвор на (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпиридин-2-илметил)-5-(метиламиносулфонилметил)-1H-индол (2,97 ммол) в безводен тетраhydroфуран (5 мл). Получената смес се нагрява под обратен хладник и в азотна атмосфера в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда и се прибавят натриев сулфат декахидрат (5 г) и вода (0,5 мл). Получената смес се разбърква при 25°C в продължение на 8 часа, филтрува се и филтратът се изпарява под понижено налягане. Остатъкът се хроматографира в колона със силикагел (около 50 г) и се елюира със смес метилхлорид : метанол : амониев хидроокис (9 : 1 : 0,1) за получаването на съединението от заглавието под формата на твърдо бяло вещество (340 мг, 78%): т.т. 213,0 - 214,0°C; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) (диметилсулфоксид) δ 10,9 (br s, индол NH); 7,51 (br d, 1H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,16 (br d, 1H); 7,08 (br dd, J = 8,3 Hz, 1H); 6,82 (br q, сулфонамид NH); 4,35 (s, 2H); 3,07 - 2,95 (m, 2H); 2,54 (d, J = 4,7 Hz, 3H); 2,52 - 2,38 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (br q, J = 8,2 Hz, 1H); 1,75 - 1,40 (m, 4H); [α]_D²⁵ = +89° (DMSO-d₆, c = 1,0)

Изчислено за: C₁₆H₂₃N₃SO₂: C - 59,79; H - 7,21; N - 13,07

Измерено: C - 59,66; H - 7,29; N - 12,81.

ПРИМЕР 2

(R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиридин-2-илметил)-1H-индол

Смес от (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпиридин-2-илметил)-5-(метиламиносулфонилметил)-1H-индол (0,62 г, 1,40 ммол) и 20% Pd(OH)₂ върху въглен (0,63 г) в абсолютен алкохол се разклаща под водородна атмосфера (3 атм) в продължение на 16 часа. Получената реакционна смес се филтрува през инфузорна пръст и

филтратът се изпарява под понижено налягане. Остатъкът се хроматографира в колона със силикагел (прибл. 50 г) и се елюира със смес метиленхлорид : метанол : амониев хидроокис (8:2:0,2) за получаване на съединението от заглавието (0,216 г, 44%) под формата на почти бяла смола: ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6) δ 135,9; 127,5; 123,8; 123,7; 120,9; ((9,7; 112,4; 111,1; 59,2; 56,6; 45,7; 31,1; 31,0; 29,0; 24,6; $[\alpha]^{25} = +4^\circ$ (DMSO-d_6 , $c = 1,0$); $[\alpha]^{25} = -14^\circ$ (EtOH/CHCl_3 [1:1], $c = 1,0$); HR (висока разр.сп.) мас-спектър: изчислен за $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+\text{H}^+]$: 308,1433; измерен = 308,1467.

ПРИМЕР 3

(R)-3-(N-бензилоксикарбонилпиролидин-2-илметил)-5-(метиламиносулфонилметил)-1H-индол

Смес от (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпиролидин-2-ил)-3-(N-(2-бромо-4-метиламиносулфонилметилфенил)-N-трифлуороацетиламино)пропен (4,00 г, 6,47 ммол), тетрабутиламониев хлорид (1,84 г, 6,62 ммол) и палдиев (II) ацетат (0,407 г, 0,3 екв.) в разтвор от триетиламин (22 мл) и безводен N,N-диметилформамид (5 мл) се нагрява под обратен хладник под азотна атмосфера в продължение на 1 час. Получената реакционна смес се изпарява под понижено налягане и остатъкът се разпределя между етилацетат (100 мл) и вода (100 мл). Слойт етилацетат се отделя и водният слой се екстрахира с допълнително количество етилацетат (100 мл). Органичните екстракти се събират, сушат (MgSO_4) и изпаряват под понижено налягане. Остатъкът се хроматографира в колона със силикагел (приблизително 400 г) и се елюира с ацетон с градиент (0,5% - 5%) в метиленхлорид за получаване на съединението от заглавието (1,30 г, 45%) като почти бяла пяна: ИЧ (CHCl_3) 1673, 1410, 1358, 1324, 1118, 1092 cm^{-1} ; Мас-спектър (ниска разр. сп.) (m/z , отн. интензитет) 441 (M^+), 237 (29), 204 (77), 160 (97), 143 (73), 91 (100); Мас-спектър (висока разр.сп.): изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 441,1724; измерено: 441,1704. $[\alpha]^{25} = -30^\circ$ (CD_3OD $c = 1$).

ПРИМЕР 4

(R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бромо-4-метиламиносулфонилметилфенил)-N-трифлуороацетиламино)пропен

Към разбърквана смес от (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-хидроксипропен (3,75 г, 14,3 ммолa), 2-бромо-4-метиламиносулфонилметил-N-трифлуороацетиланилин (4,45 г, 11,8 ммолa) и трифенилфосфин (3,78 г, 14,4 ммолa) в безводен тетраhydroфуран (60 мл) при 0°C под азотна атмосфера, се прибавя на капки диетилазодикарбоксилат (2,30 мл, 14,1 ммолa). Реакционният разтвор се затопля бавно до 25°C в продължение на 2 часа и след това се разбърква при 25°C под азотна атмосфера допълнителни 12 часа. Полученият реакционен разтвор се изпарява под понижено налягане и остатъкът се хроматографира върху колона със силикагел (около 600 г) и се елюира с 4% ацетон в метиленхлорид, давайки съединението от заглавието във вид на бяла пiana (4,06 г, 46%): Мас-спектър (ниска разр. сп.) FAB (бърза атомна бомбардировка) (m/z относителен интензитет) 620 ($[M]H^+$ с ^{81}Br), 618 ($[M]H^+$ с ^{79}Br), 98), 576 (50), 574 (63), 512 (17), 484 (33); $[\alpha]^{25} = +18^\circ$ (CH₃OH, $c = 1$).

ПРИМЕР 5

2-бромо-4-метиламиносулфонилметил-N-трифлуороацетиланилин

Към разбъркван разтвор на 2-бромо-4-метиламиносулфонилметиланилин (0,55 г, 2,00 ммолa) и пиридин (0,18 мл 2,22 ммолa, 1,1 екв.) в безводен метиленхлорид (10 мл) при 0°C и под азотна атмосфера се прибавя на капки трифлуороацет анхидрид (0,31 мл, 2,19 ммолa, 1,1 екв.). Получената реакционна смес се разбърква при 0°C под азотна атмосфера в продължение на 3 часа. Прибавя се наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат (15 мл) и тази водна смес се екстрахира с етилацетат (3 x 15 мл). Екстрактите се събират, сушат (MgSO₄) и се изпаряват под понижено налягане. Изпаряването на етилацетата дава съединението от заглавието (0,675 г, 90%) направо под формата на твърдо бяло вещество: т.т. = 164,0 - 166,0°C.

Аналитично изчисление за $C_{10}H_{10}BrF_3N_2O_3S$:

C - 32,02; H - 2,69; N - 7,47;

Измерено: C - 32,18; H - 2,67; N - 7,30.

ПРИМЕР 6

2-бромо-4-метиламиносулфонилметиланилин

Към разбъркван разтвор на 4-метиламиносулфонилметиланилин (M.D.Dowle et al., Eur. Pat. Appl. EP 225,726) (0,40 г, 2,00 ммola) в метанол (10 мл) при 0°C се прибавя на капки бром (0,113 мл, 2,19 ммola, 1,1 екв.). След това получената реакционна смес се разбърква при 25°C в продължение на 30 мин. След това тази смес се изпарява под понижено налягане и остатъкът се прехвърля в наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат (10 мл). Водната смес се екстрахира с етилацетат (3 x 15 мл). Екстрактите се събират, сушат се ($MgSO_4$) и се изпаряват под понижено налягане. Остатъкът се хроматографира в колона със силикагел (около 50 г) и се елюира с 40% етилацетат в хексан, което дава съединението от заглавието (0,145 г, 26%) във вид на твърдо бяло вещество с т.т. = 104,0 - 107,0°C.

Аналитични изчисления за $C_8H_{11}BrN_2O_2S$:

C - 34,42; H - 3,97; N - 10,04

Измерено: C - 34,66; H - 3,96; N - 9,66.

ПРИМЕР 7

(R)-1-(N-бензилоксикарбонилпиролидин-2-ил)-3-хидроксипропен

Към разбъркван разтвор на (R)-етил-3-(N-бензилоксикарбонилпиролидин-2-ил)-2-пропеноат (3,03 г, 10,00 ммola) в безводен тетраhydroфуран (75 мл) при -78°C, под азот, се прибавя на капки разтвор на диизобутилалуминиев хидрид (1,0 M в хексан, 12,0 мл, 22,0 ммola, 2,2 екв.). Полученият разтвор се разбърква при -78°C под азот, в продължение на 30 мин. Реакционният разтвор се темперира до стайна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат (50 мл) и водната смес се екстрахира с етилацетат (3 x 50 мл). Екстрактите се събират, сушат ($MgSO_4$) и се изпаряват под понижено налягане. Колонната хроматография на остатъка с диетилов етер/хексан (1:1)

дава съединението от заглавието (0,836 г, 32%) във вид на прозрачно, безцветно масло: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,40 - 7,25 (m, 5H); 5,75 - 5,53 (m, 2H); 5,20 - 5,00 (m, 2H); 4,38 (br m, 1H); 4,06 (br d, $J = 13,7$ Hz, 2H); 3,45 (br t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,03 - 1,68 (m, 4H); $[\alpha]^{25} = +34^\circ$ (MeOH, $c = 1,0$); Мас-спектър (висока разр.сп.): изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 261,1365, измерено 261,1356.

ПРИМЕР 8

(R)-етил-3-(N-бензилоксикарбонилпиролидини-2-ил)-2-пропеноат

Към разбъркван разтвор на (R)-N-карбобензилоксипиридин-2-карбоксалдехид (1,17 г, 5,00 ммол) [S.Kiyooka et al., *J. Org. Chem.*, 5409 (1989) и Y. Hamada et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1921 (1982) в безводен тетраhydroфуран при -78°C се прибавя на порции (карбетоксиметилен)-трифенилфосфоран (2,09 г, 6,00 ммол, 1,2 екв.). Получената реакционна смес се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа под азот. Реакционната смес се изпарява под понижено налягане и остатъкът се хроматографира в колона със силикагел (приблизително 100 г) и се елюира с 20% диетилов етер в хексан, за да се получи съединението от заглавието (1,26 г, 83%) във вид на прозрачно, безцветно масло: ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 7,34 - 7,25 (m, 5H); 6,89 - 6,76 (m, 1H); 5,88 - 5,74 (m, 1H); 5,18 - 5,05 (m, 2H); 4,60 - 4,43 (m, 1H); 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,55 - 3,40 (m, 2H); 2,11 - 2,00 (m, 1H); 1,90 - 1,75 (m, 3H); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) [Забележка: поради бавната азотна инверсия, при ЯМР-спектроскопията са наблюдавани два конформера на продуктите] δ 166,3; 154,7; 147,9; 147,4; 136,6; 128,4; 127,9; 120,9; 66,9; 65,8; 60,4; 58,1; 57,7; 46,8; 46,4; 31,6; 30,8; 23,6; 22,8; 22,6; 15,3; 14,2; $[\alpha]^{25} = +61^\circ$ (CH_3OH , $c = 1$).

ПРИМЕР 9

Изпитания in vivo на екстравационния отговор на плазмен протеин в dura mater на морски свинчета

Описаната по-горе процедура в тази заявка, цитираща Markowitz et al., *J. Neurosci.*, 7, (12), 4129-4136 (1987) и Lee et al., *Brain Research*, 626, 303-305 (1993) се

провежда с (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол и (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол. Резултатът за (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол е $ED_{50} = 1,66$ пикомол/кг. Резултатът за (R)-5-(метиламино-сулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол е $ED_{50} = 0.09$ пикомол/кг.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално (чрез смучене) или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,1 мкг до по-малко от 0,1 мг и фармацевтично приемлив носител.
2. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,01 мкг до по-малко от 0,1 мг и фармацевтично приемлив носител.
3. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,1 мкг до по-малко от 0,09 мг и фармацевтично приемлив носител.
4. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,01 мкг до по-малко от 0,09 мг и фармацевтично приемлив носител.
5. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,5 мкг до по-малко от 0,09 мг и фармацевтично приемлив носител.
6. Фармацевтичен състав за орално, парентерално, бокално или анално приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливата му сол в границите от 0,05 мкг до по-малко от 0,09 мг и фармацевтично приемлив носител.
7. Фармацевтичен състав, съгласно някоя от претенциите от 1 до 6, който е под формата на таблета, капсула, супозиторий, клизма с бавно отделяне или инжекция с единична доза.
8. Фармацевтичен състав за аерозолно приемане, включващ количество от

(R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливите им соли в границите от 0,01 мкг до по-малко от 20 мкг за измерена доза и фармацевтично приемлив носител.

9. Фармацевтичен състав за аерозолно приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливите им соли в границите от 0,01 мкг до 19 мкг за измерена доза и фармацевтично приемлив носител.

10. Фармацевтичен състав за аерозолно приемане, включващ количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол или (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол или фармацевтично приемливите им соли в границите от 0,05 мкг до 19 мкг за измерена доза и фармацевтично приемлив носител.

11. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напъняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,1 мкг до по-малко от 0,1 мг ефективно при лечението на такова състояние.

12. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напъняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,1 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на

такова състояние.

13. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напъняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,5 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такова състояние.

14. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,1 мкг до по-малко от 0,1 мг ефективно при лечението на такива състояния.

15. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,1 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такива състояния.

16. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(N-метилпиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,5 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такива състояния.

17. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напъняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с

това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,01 мкг до по-малко от 0,1 мг ефективно при лечението на такова състояние.

18. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,01 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такова състояние.

19. Метод за лечение на състояние, избрано от следните: хипертония, депресия, безпокойство, смущения при храненето, напълняване, злоупотреба с лекарства, масирано главоболие, мигрена, болки и хронична пароксизмална хемикрания и главоболие, свързано със съдови нарушения, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещи, изискващо такова лечение, на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,5 мкг до по-малко от 0,09 мг ефективно при лечението на такова състояние.

20. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,1 мкг до по-малко от 0,1 мг ефективно при лечението на такива състояния.

21. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите

25.10.95

5

от 0,01 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такива състояния.

22. Метод за лечение на състояния, появяващи се от недостатъчна серотонергична невротрансмисия, характеризиращ се с това, че включва приемането от млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение на количество от (R)-5-(метиламиносулфонилметил)-3-(пиролидин-2-илметил)-1H-индол в границите от 0,05 мкг до 0,09 мг ефективно при лечението на такива състояния.