

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

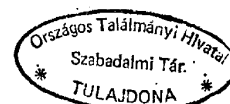
# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)  
**193196 B**

(22) A bejelentés napja: 84. 01. 19. (21) 204/84  
(33) DE:  
(32) 83.01.20.  
(31) P 33 01 758.1

(51) Int. Cl.  
C07D 401/06  
A61K 31/44

(41) (42) A közzététel napja: 1984. 10. 29  
(45) Megjelent: 1989.02.20.



(72) Feltalálók:  
dr. HAUSBERG Hans-Heinrich, dr. BÖTT-  
CHER Henning, dr. GOTTSCHLICH Rudolf,  
dr. SEYFRIED Christoph, dr. MINCK Klaus-  
-Otto, Darmstadt, DE.

(73) Szabadalmaz:  
Merck Patent GmbH., Darmstadt, DE

## (54) ELJÁRÁS INDOLSZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉ- SZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általá-  
nos képletű indol-származékok — a képlet-  
ben

Ind jelentése helyettesítetten vagy 1—4  
szénatomos 0-alkil-, vagy hidroxil-  
-csoporttal egyszeresen vagy két-  
szeresen szubsztituált indol-3-il-cso-  
port,

A jelentése  $-(CH_2)_n$ -csoport,

n jelentése 3, 4 vagy 5,

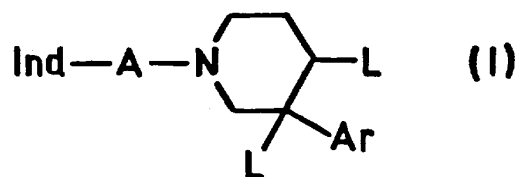
Ar jelentése szubsztituálatlan, vagy  
1—4 szénatomos 0-alkil-, vagy hid-  
roxil-csoporttal egyszeresen vagy  
kétszeresen szubsztituált fenil-cso-  
port, és

L csoportok jelentése külön-külön  
hidrogénatom vagy együttesen egy  
kettőskötés —

és fiziológiásan elfogadható savaddíciós só-  
ik előállítására.

A találmány tárgya továbbá az (I) általá-  
nos képletű vegyületeket hatóanyagként tar-  
talmazó gyógyszerkészítmények előállítási el-  
járása is.

E készítmények hatásosak például Parkin-  
son-kór és különböző depressziós állapotok  
kezelésére.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű indolszármazékok és sóik, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben  
 Ind jelentése indol-3-il csoport, amely egyszeresen vagy kétszeresen 1—4 szénatomos 0-alkil-, vagy hidroxil-csoporttal szubsztituálva lehet;  
 A jelentése  $-(CH_2)_n$ ,  
 n jelentése 3, 4 vagy 5,  
 Ar jelentése szubsztituálatlan vagy 1—4 szénatomos 0-alkil-, hidroxil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,  
 L mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy együtt C-C kötést jelentenek, és az alkilcsoport minden esetben 1—4 szénatomot tartalmaz.

A továbbiakban az egyszerűség kedvéért az (a) képletű csoportot Q-val jelöljük, és ebben az esetben az (I) általános képletű vegyületeket Ind-A-Q-Ar formában is leírhatjuk.

Ugy találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületeknek és savaddíciós sóiknak értékes farmakológiai hatásuk van. Különösen a központi idegrendszerre hatnak és mindekelőtt dopamin-stimuláló (anti-parkinson) hatásúak. Az (I) általános képletű vegyületek hemiparkinson-kóros patkányokban kontralaterális forgási magatartást indukálnak (Ungerstedt et al. módszere szerint meghatározva: Brain Res. 24. 485-493 (1970) és gátolják a triciált dopamin-agonistok és -antagonistok strialis receptorokhoz való kötődését (Schwarz et al., J. Neurochemistry, 34, (1977), 772-778 és Creese et al., European J. Pharmacol., 46, (1977), 377-381 módszerei szerint meghatározva). Továbbá e vegyületek gátolják a nyelv-állkapocs-reflexeket narkotizált patkányok esetében (Barnett et al., European J. Pharmacol. 21 (1973) 178-182 és Ilhan et al., European J. Pharmacol. 33, (1975) 61-64 módszerei alapján meghatározva), valamint vegyületeknek analgetikus hatásuk is van.

A fentiek alapján a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik alkalmazhatók hatóanyagként gyógyszerkészítményekben és alkalmazhatók kiindulási anyagként más gyógyszerhatóanyagok előállításánál.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak és így racémátok, vagy több aszimmetrikus szénatom esetében a különböző racémátok keverékeinek formájában, valamint a különböző optikailag aktív izomerek formájában is előfordulhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat a találmány szerinti eljárással úgy állítjuk elő, hogy

2

- a) egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben  
 $X^1$  jelentése X vagy  $NH_2$  csoport és X jelentése klór-, bróm-, jód- vagy adott esetben reakcióképes csoporttal helyettesített hidroxilcsoport, és  
 Ind és A jelentése a fenti —  
 egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletben  $X^2$  és  $X^3$  jelentése lehet azonos vagy különböző és  
 ha  $X^1:NH_2$  akkor mindig X, egyébként együtt NH-csoportot jelentenek, és  
 Ar és L jelentése a fenti — reagáltaunk, vagy  
 b) egy (I) általános képletű vegyület piridinium-só-származékát tetra- vagy hexahidropiridinné hidrogénezzük vagy olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelyben az A lánc karbonilcsoportot tartalmaz, azt redukáljuk, vagy  
 c) olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amely Ind-csoportjának N-atomján hidrolízissel eltávolítható csoportot — előnyösen arilszulfonilcsoportot — tartalmaz, hidrolizálószerrel kezelünk, vagy  
 d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a két L csoport együtt C-C kötést képez, egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben egyik E jelentése X, ciano- vagy  $NH_2$ -csoport, másik E jelentése hidrogénatom és Ind, Ar A és X jelentése a fenti — HE-csoportot lehasító szerrel kezelünk, vagy  
 e) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben alkoxicsoport van, hidroxil-csoport kialakításával hasítjuk, és a fenti eljárásokkal nyert vegyületeket kívánt esetben savval kezelve savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását egyébként az irodalomból ismert módszerek szerint (például a Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York alapművekben leírt módszerek) is végezhetjük, mégpedig olyan reakciókörülmények között, amelyek az adott reakciókhoz szükségesek. Az előállításra alkalmazhatunk más ismert és itt nem említett eljárást is.

A találmány szerinti eljáráshoz szükséges kiindulási vegyületeket kívánt esetben in situ is előállíthatjuk, ilyen esetekben nem választjuk el a reakciókeverékből, hanem közvetlenül az (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át.

A (II) általános képletű indol-származékokban  $X^1$  jelentése előnyösen X és ennek megfelelően a (III) általános képletben  $X^2$  és  $X^3$  együttes jelentése — NH-csoport. X előnyösen klór- vagy brómatom, de jelenthet jódatomot vagy hidroxilcsoportot vagy egy reakcióképes csoporttal helyettesített hidroxilcsoportot, különösen 1—6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi- (például metánszulfonil-oxi-) vagy 6—10 szénatomos aril-szulfonil-oxi- (például ben-

zolszulfonil-oxi- vagy toluolszulfonil-oxi-, 1- vagy 2-naftalinszulfonil-oxi-) -csoportot.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek különösen az Ind-A-Cl vagy Ind-A-Br általános képletű vegyületek és olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyekben  $X^2$  és  $X^3$  együttesen NH-csoportot jelentenek (ezeket a vegyületeket a továbbiakban (IIIa) vegyületként jelöljük), reakciójával állítjuk elő.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek részben ismertek. Azokat a vegyületeket, amelyek nem ismertek, az ismert vegyületek előállításával analóg módon, könnyen előállíthatjuk. Egyes (II) általános képletű vegyületek a 28 27 874 számú NSZK-beil nyilvánosságrahozatali iratból ismertek.

A Ind-A-OH általános képletű alkoholoikat például a megfelelő karbonsavak vagy azok észtereinek redukciójával állíthatjuk elő. Az Ind-A-Hal általános képletű vegyületeket tionil-kloriddal, bróm-hidrogénnel, foszfor-tribromiddal vagy más hasonló halogénvegyülettel való kezeléssel állíthatjuk elő. A megfelelő szulfonil-oxi-vegyületeket az Ind-A-OH általános képletű vegyületek és a megfelelő szulfonil-klorid vegyületek reagáltatásával állíthatjuk elő. Az Ind-A-J általános képletű vegyületeket, például a 3-(4-jód-butil)-indolt például kálium-jodid és a megfelelő p-toluolszulfonsav-észter reagáltatásával nyerjük. Az Ind-A-NH<sub>2</sub> általános képletű aminokat például halogenidekből ftálimid-káliummal vagy a megfelelő nitrátból redukcióval állítjuk elő.

A (IIIa) általános képletű piperidin-származékokat 3-piperidon és M-Ar általános képletű fém-organikus vegyületekből — a képletben M jelentése lítiumatom vagy MgHal — nyerjük és további hidrolízissel a megfelelő 3-Ar-3-hidroxi-piperidineket, valamint kívánt esetben dehidratálással a 3-Ar-3,4-dehidropiperidineket állíthatjuk elő. A (III) általános képletű vegyületeket (amelyekben  $X^2$  és  $X^3$  mindegyike X és L jelentése hidrogénatom) úgy állítjuk elő, hogy 2-Ar-glutaminsav-észtereket 2-Ar-1,5-pentadiollal redukálunk, majd adott esetben a kapott terméket SOCl<sub>2</sub>-val, illetve PBr<sub>3</sub>-dal reagáltatjuk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek előállítását az irodalomból az aminok alkilezésére ismert reakciók szerint állítjuk elő. A komponenseket oldószer jelenléte nélkül, adott esetben zárt csőben vagy autoklávban megömlesztjük, de kivitelezhetjük a reakciót indifferens oldószer jelenlétében is. Erre a célja alkalmas oldószerek például a következők: szénhidrogének, mint például benzol, toluol, xilol; ketonok, mint például acetone, butanon; alkoholok, mint például metanol, etanol, izopropanol, n-butanol; éterek, mint például tetrahidrofuran vagy dioxán; amidok, mint például dimetil-formamid (DMF) vagy N-metil-pirrolidon; nitrilek, mint például acetonitril, vagy adott esetben ezek egy-

mással vagy vízzel alkotott keveréke. A reakciónál kedvező a savmegkötő szer alkalmazása, így például alkalmazhatunk alkáli- vagy földkáli — például kálium-, nátrium- vagy kalcium-karbonátokat vagy más -sókát, szerves bázisokat, mint például trimetil-amint, dimetil-anilint, piridint vagy kinolint, de alkalmazhatjuk savmegkötő szerként az. Ind-A-NH<sub>2</sub>, illetve a (IIIa) általános képletű piperidin-származékok feleslegét is. A reakcióidő a reakciókörülményektől függően pár perc és 14 nap közötti idő, a reakcióhőmérséklet 0 és 150°C, általában 20 és 130°C közötti érték.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben hidrogénatomok helyén egy vagy több redukálható csoport és/vagy további C-C kötés van, redukálószerrel kezelünk, előnyösen -80 és +250°C közötti hőmérsékleten, legalább egy inert oldószer jelenlétében.

Erre a célra alkalmas redukálható (hidrogénatommal helyettesíthető) csoportok például a következők: karbonil-csoport oxigénatomja, hidroxil-, arilszulfonil-oxi- (például p-toluolszulfonil-oxi-), N-benzolszulfonil-, N-benzil- vagy O-benzil-csoport.

A fenti redukció elvégzésére előnyösen naszcens hidrogént, vagy komplex fém-hidrideket alkalmazhatunk, továbbá eljárhatunk a Wolff-Klishner redukciós eljárás szerint is.

A redukciós eljáráshoz előnyös kiindulási anyagok az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- 35 Ind' jelentése indol-3-il-csoport, amely az 1-es helyzetben O-alkil- vagy hidroxil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált lehet;
- 40 G jelentése  $-(CH_2)_n$ -lánc, amelyben egy vagy több  $-CH_2$ -csoport  $-CO$ -csoporttal és/vagy egy vagy több hidrogénatom OH-csoporttal helyettesített
- 45 Q' jelentése Q vagy (b) általános képletű csoport, amelyben jelentése egy erős sav anionja;
- An jelentése szubsztituálatlan, vagy
- Ar' jelentése szubsztituált fenilcsoport, és
- 50 amely vegyületben egyidejűleg Ind' nem lehet azonos Ind-csoporttal, G nem lehet azonos A csoporttal, Q' nem lehet azonos Q-val és Ar' nem lehet azonos Ar csoporttal.

55 Az (V) általános képletű vegyületekben G előnyös jelentése  $-CH_2CH_2-CO$ -csoport,  $-(CH_2)_3-CO$ - vagy  $-(CH_2)_4-CO$ -csoport.

Az (V) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk 3-Ar'-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridinek, 3-Ar'-piperidinek vagy 3-Ar'-piridinek és (VI) általános képletű vegyületek reakciójával. A (VI) általános képletben Ind', G és X jelentése a fentiek szerinti. A reakció körülményei azonosak a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójánál leírtakkal. Az (V) általános képletű savamidokat a  $G=-(CH_2)_{n-1}$

-CO-.  $Q'=Q$ ) például az  $\text{Ind}'\text{-(CH}_2\text{)}_{n-1}\text{-COOH}$  általános képletű karbonsavak és a (IIIa) általános képletű aminok reakciójával állítjuk elő, célszerűen dehidratizálószer, például karbonil-diimidazol vagy diciklo-hexil-karbodiimid jelenlétében, inert oldószerben, előnyösen THF-ban.

Ha redukálószerként naszcens hidrogént használunk, azt célszerűen fémek gyenge savval vagy bázissal való kezelésével állítjuk elő. Így például alkalmazhatunk cinket alkálilúggal vagy vasat ecetsavval kezelve, de alkalmas például nátriumot vagy más alkálifémet alkohollal, mint például metanollal, etanollal, butanollal, amil- vagy izoamil-alkohollal vagy fenollal kezelve, továbbá alumínium-nikkel ötvözet alkálikus-vizes oldatban, célszerűen alkohollal kombináltan. A naszcens hidrogén előállítására alkalmazhatjuk még nátrium- vagy alumíniummalmagmot vizes-alkalikus oldatban. A reakciót heterogén fázisban is végezhetjük, célszerűen vizes és benzolos- vagy toluolos fázisban.

Redukálószerként különösen előnyösen alkalmazhatunk komplex fémhidrideket, így például  $\text{LiAlH}_4$ -et, diizobutil-alumínium-hidridet vagy  $\text{NaAl(OCH}_2\text{-OCH}_3)_2\text{H}_2$ -et, valamint diboránt, szükség esetén katalizátorok, mint például  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  vagy  $\text{LiBr}$  jelenlétében.

A reakciónál oldószerként előnyösen étereket, mint például dietil-étert, di-n-butyl-étert, THF-t, dioxánt, diglimet vagy 1-2-dimetoxi-etánt, valamint szénhidrogéneket, például benzolt alkalmazunk.  $\text{NaBH}_4$ -del végzett redukció esetén az oldószer elsősorban alkohol, például metanol vagy etanol, továbbá víz vagy vizes alkohol. E módszernél a reakcióhőmérséklet előnyösen  $-80$  és  $+150^\circ\text{C}$ , különösen  $0$  és  $100^\circ\text{C}$  közötti érték.

A savamidok -CO-csoportját (például olyan (V) általános képletű vegyületek esetében, amelyekben  $G=-\text{(CH}_2\text{)}_{n-1}\text{-CO-}$  és  $Q'=Q$ ) különösen előnyösen redukálhatjuk  $\text{LiAlH}_4$ -del, THF oldószerben  $0$  és  $66^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, amikor is indol-gyűrű 1-es helyzetében lévő arilszulfonil védőcsoport egyidejűleg szintén lehasítható.

Az (V) általános képletű piridiniumsók — amelyek képletében  $Q'$  jelentése (b) képletű csoport és An jelentése előnyösen klór- vagy brómion — (I) általános képletté való redukálását  $\text{NaBH}_4$ -del is elvégezhetjük, víz, metanol, etanol vagy ezek keverékének jelenlétében,  $0$  és  $80^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, kívánt esetben bázis, mint például  $\text{NaOH}$  jelenlétében.

Az N-benzil-csoportot redukzív úton nátriummal, folyékony ammónia jelenlétében hasítjuk le.

A karbonilcsoport vagy csoportok  $-\text{CH}_2$  csoporttá való redukálást végezhetjük a Wolff-Kishner módszer szerint, így például vízmentes hidrazinnal abszolút etanolos közegben való kezeléssel, nyomás alatt,  $150^\circ$  és  $250^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten.

4

Az eljárásnál katalizátorként előnyösen nátrium-alkoholátot alkalmazunk. A redukciónál Huang-Minlon módszere szerint módosíthatjuk, amikor is a hidrazin-hidrátot magasforráspontú, vízzel elegyedő oldószerben, mint például dietilén-glikol vagy trietilén-glikol, alkáli-lúg, mint például nátrium-hidroxid reagáltatjuk. A reakciókeveréket általában  $3-4$  órán át forraljuk, majd a vizet ledesztilláljuk és a képződött hidrazont max.  $200^\circ\text{C}$  hőmérsékleten elbontjuk. A Wolff-Kishner reakciót hidrazinnal szobahőmérsékleten, dimetil-szulfoxidban is kivitelezhetjük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek egy vagy több hidrogénatomjuk helyén egy vagy több hidrolitikusan lehasítható csoportot tartalmaznak, (I) általános képletű vegyületekké hidrolizálhatunk. Ezen eljáráshoz a kiindulási vegyületeket előállíthatjuk például a (IIIa) általános képletű vegyületek és (II) általános képletű vegyületek reakciójával, amelyek vegyületekben  $X'=X$  és egy vagy több hidrogénatomjuk helyén hidrolitikusan lehasítható csoportot tartalmaznak. Így például az 1-acil-indol-származékokat, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az indol-gyűrű 1-es helyzetében acil-csoportot, előnyösen max.  $10$  szénatomos alkanoil-, alkilszulfonil- vagy arilszulfonil-csoportot, mint például benzol-, metán vagy p-toluolszulfonil-csoportot tartalmaznak, a megfelelő, az 1-es helyzetben szubsztituált indol-származékká hidrolizálhatunk, például savas, vagy méginkább semleges vagy bázikus körülmények között,  $0$  és  $200^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten. A reakciónál katalizátorként előnyösen nátrium-, kálium- vagy kalcium-hidroxidot, nátrium- vagy kalcium-karbonátot vagy ammóniát alkalmazhatunk. A reakciónál oldószerként előnyösen vizet, rövidszénatomszámú alkoholokat, mint például metanol, etanol, étereket, mint például THF vagy dioxánt, szulfonokat, mint például tetrametilén-szulfont vagy ezek keverékét használhatjuk. A hidrolízist csak vízzel is elvégezhetjük, előnyösen a víz forráspontján.

Az (I) általános képletű vegyületek közül az L-ek jelenlétében kötést tartalmazókat úgy is előállíthatjuk, hogy a (IV) általános képletű vegyületekből kettőskötés képzésével HÉ csoportot hasítunk. Az E jelentésétől függően, a lehasított vegyület lehet halogén-hidrogén, víz, (dehidratálás), karbonsav vagy más sav, ammónia vagy hidrogén-cianid. A (IV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (II) általános képletű vegyületek — a képletben  $X'=X$  — és (VII) általános képletű vegyületek — a képletben E és Ar jelentése a fenti — reagáltatásával.

Amennyiben E jelentése halogénatom, a hasítást bázikus körülmények között könnyen elvégezhetjük. Bázisként előnyösen alkálifém-hidroxidokat, alkálifém-karbonátokat, al-

65

koholátokat, mint például kálium-terc-butilát, vagy aminokat, mint például dimetil-anilin, piridin, kollidin vagy kinolin, alkalmazunk, míg oldószerként benzolt, toluolt, ciklohexánt, metanolt, dioxánt, THF-t vagy terc-butanolt használhatunk. Ha bázisként aminokat alkalmazunk, azok feleslege egyidejűleg oldószerként is szolgálhat. Ha E jelentése OH-csoport, kondenzálószerként előnyösen asavat, például ecetsavat vagy sósavat vagy ezek keverékét használjuk, és oldószer jelenléte (például víz vagy etanol) előnyös. Az acil-, alkilszulfonil-, valamint alkoxi-szulfonil-oxi- vagy aminocsoportok lehasítását a fentiekhez hasonló reakciókörülmények között végezzük. Szulfonsav-észterek, mint például mezilátok vagy tozilátok lehasítását DMF-ban vagy dimetil-szulfoxidban és alkálifém-karbonátban, mint például  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ -ban, vagy kálium-acetátban való forralással végezzük. Az ammónia eltávolítását a megfelelő ammónium-sók, mint például a 3-amino-származékok, hevítésével állíthatjuk elő. Hasonlóképpen hevítéssel hasítható le a HCN is. A (IV) általános képletű vegyületek hasítási reakcióit általában 0 és 250 °C, előnyösen 50 és 200 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek étereit, amelyekben az Ind-csoport és/vagy az Ar-csoport egyszeresen vagy kétszeresen 0-alkil-csoporttal szubsztituált az irodalomból ismert eljárások alkalmazásával a megfelelő hidroxil-származékokká hasíthatjuk. Így például végezhetjük a hasítást hidrogén-bromid vagy hidrogén-jodid felhasználásával vizes vagy ecetsavas közegben. Lewis-savval, mint például  $\text{AlCl}_3$ -dal való hevítéssel bróm-trihalogeniddel vagy piridin- vagy anilin-hidrogén-halogeniddel, előnyösen piridin-hidrogén-halogeniddel való ömlesztéssel, 150 és 250 °C közötti hőmérsékleten. Különösen előnyös a diizobutil-alumínium-hidriddel végzett redukív hasítás (Synthesis, 1975, 617).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket savval reagáltatva a megfelelő savaddíciós sókat állíthatjuk elő. Erre a célra alkalmazhatunk fiziológiásan elfogadható szerves savakat, mint például kénsavat, sósavat, hidrogén-bromidot, orto-foszforsavat, salétromsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, mint például alifás-, aliciklikus-, aralifás-, aromás- vagy heterociklikus és egy, és több-bázisú karbon-, szulfon- vagy kénsavakat, mint például hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, benzoetsavat, szalicilsavat, 2-fenil-propionsavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxietánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, naftalin-, mono- és diszulfonsavat vagy lauril-kénsavat.

Az (I) általános képletű szabad bázisokat kívánt esetben sóikká, erős bázisokkal, mint például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal vagy nátrium- vagy kálium-karbonáttal való kezeléssel felszabadíthatjuk.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiásan elfogadható sókat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is. E találmány szerinti eljárásnál legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját legalább egy hordozóanyaggal vagy egyéb segédanyaggal alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. E gyógyszerkészítmények az emberi- és állatgyógyászatban egyaránt alkalmazhatók.

A készítmények előállításánál hordozóanyagként szerves vagy szervetlen anyagokat alkalmazunk, amelyek alkalmasak enterális (például orális), parenterális vagy helyi alkalmazású készítmények előállítására, így például alkalmazhatunk vizet, növényi olajokat, benzil-alkoholt, polietilénlikolt, zselatint, szénhidrátokat, mint például laktózt vagy keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot vagy vazelint. Enterális adagolásra különösen tablettákat, drázsákat, kapszulákat, szirupokat, oldatokat, cseppeket vagy kúpokat készítenek, parenterális adagolásra előnyösen vizes vagy olajos oldatokat, továbbá szuszpenziókat, emulziókat vagy implantátumokat, míg helyi alkalmazásra kenőcsöket, krémeket és púdereket. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek liofilizált formában is előállíthatók, és ezeket például injekció-készítmények előállítására használhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított készítményeket sterilizált formában is előállíthatjuk és/vagy tartalmazhatnak további segédanyagokat, mint például csúsztató-, konzerváló-, stabilizáló-, nedvesítő-, amulgeáló-, színező-, ízjavító- és/vagy aromaanyagokat, továbbá ozmosis nyomást befolyásoló sókat, valamint pufferanyagokat és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyagot, valamint vitaminokat.

A találmány szerinti vegyületeket és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket az ember és állatgyógyászatban alkalmazhatjuk, különösen Parkinson-kór, extrapyramidális zavarok, depressziós állapotok és/vagy pszichózis, valamint hipertónia kezelésénél (például  $\alpha$ -metildopá-val) fellépő mellékhatások kezelésére. Alkalmasak továbbá e vegyületek az endokrinológiában és nőgyógyászatban, például acromegália, hypogonadizmus, szekunder amenorrhoe, premenstruációs tünetek, nem-kívánatos puerperális szoptatás kezelésére, valamint általában prolaktin-gátlóként, továbbá cerebrális zavarok (például migrén) különösen időskori kezelésére, bizonyos ergot-alkaloidákhoz hasonlóan.

A találmány szerinti eljárással előállított anyagok adagolását, más ismertetett készítmé-

nyekhez hasonlóan (például Bromcriptin, Dihidroergocornin) végezzük, előnyös adagja 0,2 és 500 mg közötti érték, különösen 0,2 és 50 mg közötti érték dózis-egységenként. Napiadagja általában 0,001 és 10 mg testtömeg kilogrammonként. A legalacsonyabb dózisokat (0,2—1 mg mennyiségeket) különösen migrének kezelésére alkalmazzuk, míg a többi indikációk esetén a 10 és 50 mg közötti dózisegységek előnyösek. Az egyes betegeknek alkalmazott dózisok mennyisége függ például az adott vegyület hatásosságától, a beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, az adagolás idejétől és módjától, a kiválasztás sebességétől, a hatóanyag-kombinációtól, továbbá a betegség súlyosságától. Az orális adagolás az előnyös.

A következő példákban a találmány szerinti eljárást mutatjuk be. A példákban említett »szokásos feldolgozási eljárás« alatt a következő eljárást értünk: A kapott anyaghoz vizet adunk, szerves oldószerezrel, mint például toluollal, kloroformmal vagy diklórometánnal extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és kromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

A hőmérséklet-értékeket °C-ban adtuk meg, az R<sub>f</sub> értékek szilikagélre vonatkoznak, az eluálószer hacsak nincs más megadva, toluol/trietil-amin 8:2 arányú elegye.

#### 1. példa

2,08 g 3-(4-klór-butil)-indol vagy 2,52 g 3-(4-bróm-butil)-indol és 1,6 g 3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin keverékét 10 ml acetónitrilben oldjuk és 12 órán keresztül 20°C hőmérsékleten keverjük. A kapott anyagot a szokásos módon dolgozzuk fel, ily módon nyerjük a 3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-1-il)-butil]-indol-hidrokloridot, olvadáspontja 209—212°C. (Kitermelés: 75%)

Hasonló módon állítjuk elő a megfelelő klór- vagy bróm-alkil-indolok és a megfelelő 3-aryl-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridinek, illetve -piperidinek reagáltatásával a következő vegyületeket:

3-[3-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-1-il)-propil]-indol-hidroklorid, olvadáspontja: 175—177°C,

3-[3-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-indol,

3-[3-(3-p-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-indol,

3-[3-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-indol,

3-[3-(3-p-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-indol,

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-2-metil-indol,

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5-metoxi-indol,

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-6-metoxi-indol,

6

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-4-hidroxi-indol,

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5-hidroxi-indol,

5 3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-6-hidroxi-indol,

3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5, 6-dimetoxi-indol,

10 3-[4-(3-o-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol,

3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol, R<sub>f</sub>: 0,42,

3-[4-(3-p-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol,

15 3-[4-(3-o-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol,

3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol, R<sub>f</sub>: 0,32

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 9:1)

20 3-[4-(3-p-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol,

3-[4-(3-(3,4-dimetil-fenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-indol,

25 3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5-metoxi-indol,

3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-6-metoxi-indol,

30 3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5, 6-dimetoxi-indol,

3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-5-hidroxi-indol,

35 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-butil]-6-hidroxi-indol,

3-[5-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-pentil]-indol-hidroklorid,

40 Op.: 114—116 °C

3-[5-(3-m-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-pentil]-indol,

3-[5-(3-p-metoxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-pentil]-indol,

45 3-[5-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-pentil]-indol,

3-[5-(3-p-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirid-1-il)-pentil]-indol,

50 3-[3-(3-fenil-1-piperidil)-propil]-indol,

3-[3-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil)-propil]-indol,

3-[3-(3-p-metoxi-fenil-1-piperidil)-propil]-indol,

55 3-[3-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil)-propil]-indol,

3-[3-(3-p-hidroxi-fenil-1-piperidil)-propil]-indol,

3-[4-(3-fenil-1-piperidil)-butil]-indol-hidroklorid, op: 180—182 °C,

60 3-[4-(3-fenil-1-piperidil)-butil]-5-metoxi-indol,

3-[4-(3-fenil-1-piperidil)-butil]-6-metoxi-indol,

65 3-[4-(3-fenil-1-piperidil)-butil]-4-hidroxi-indol,

- 3 - [4-(3-fenil-1-piperidil) - butil] - 5-hidrox-indol,  
 3 - [4-(3-fenil-1-piperidil)-butil-6-hidroxi-indol,  
 3 - [4 - (3-fenil-1-piperidil) - butil] - 5,6-dimetoxi-indol,  
 3 - [4 - (3-o-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol,  
 3 - [4 - (3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol, Rf: 0,41,  
 3 - [4 - (3-p-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol - hidroklorid, op.: 184—185 °C,  
 3 - [4-(3-o-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol,  
 3 - [4 - (3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil)-butil] - indol, op.: 135—143 °C (bomlik),  
 3 - [4 - (3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-piperidil)-butil]-indol-hidroklorid, op.: 177,5—178,5 °C,  
 3 - [4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] -5-metoxi - indol-hidroklorid, o.p. 102—104 °C,  
 3-[4 - (3-p-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - 5-metoxi-indol, op.: 109 °C,  
 3 - [4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil]-6-metoxi-indol, Rf 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1)  
 3 - [4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - 5,6 - dimetoxi - indol,  
 3 - [4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil] - 5-hidroxi-indol, op.: 102—104 °C,  
 3 - [4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil]-6-hidroxi-indol, Rf 0,76 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH) trietil-amin 7:2:1),  
 3 - [4-(3-p-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil] - 5-hidroxi-indol, op.: 182—185 °C,  
 3 - [5-(3-fenil-1-piperidil) - pentil] - indol,  
 3 - [5-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil)-pentil]-indol-hidroklorid, op.: 164,5—165,5 °C,  
 3 - [5-(3-p-metoxi-fenil-1-piperidil) - pentil] - indol,  
 3 - [5-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) - pentil] - indol,  
 3 - [5-(3-p-hidroxi-fenil-1-piperidil) - pentil] - indol,

## 2. példa

4,43 g 3 - (4-p-toluolszulfonil-oxi-butil) - indol és 3,2 g 3-fenil-piperidin keverékét 130 °C-ra hevítjük. Az exoterm reakció lecsengése és a reakciókeverék lehűlése után a kapott anyag feldolgozását a szokásos módon végezzük. Így nyerjük a 3 - [4-(3-fenil-1-piperidil) - butil] - indol hidrokloridját, olvadáspontja 180—182 °C. (Kihozatal: 74%)

## 3. példa

2,99 g 3 - (4-jód-butil) - indol, 1,91 g 3-m-metoxi-fenil-piperidin és 1,5 g vízmentes kálium-karbonát keverékét 25 ml n-butanolban 2 órán át keverjük, majd a reakciókeverékét hagyjuk lehűlni és a kapott anyagot a szokásos módon feldolgozzuk. Így nyerjük a 3 - (4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol vegyületet, Rf 0,41. (Kihozatal: 69%)

Hasonlóképpen állítjuk elő a megfelelő 3-Ar-piperidineket:  
 pl. 3 - [4-(3-p-butoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol.

## 4. példa

1,88 g 3-(4-amino-butil) - indol és 2,15 g 1,5-diklór-2-fenil-pentán (2-fenil-pentán-1,5-disav-dietil-észter LiAlH<sub>4</sub>-del végzett redukciójával majd SOCl<sub>2</sub>-dal végzett reagáltatással előállítva) keverékét 40 ml vízben és 40 ml acetonban 24 órán keresztül forraljuk, majd a kapott anyagot a szokásos módon feldolgozzuk. Így módon nyerjük a 3-[4-(3-fenil-piperidil) - butil] - indol hidrokloridját, op.: 180—182 °C. (Kihozatal: 31%)

A megfelelő aminokból és a megfelelő 1,5-diklór-2-Ar-pentán vegyületekből kiindulva, hasonlóképpen állítjuk elő az 1, és 3. példánál felsorolt (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket.

## 5. példa

4,23 g 1-[4-(3-indol)-butil]-3-(m-hidroxi-fenil) - piridinium-bromidot (3-(4-bróm-butil) - indolból és 3-m-hidroxi-fenil-piridinből előállítva) 50 ml 1 n NaOH-ban oldunk és keverés közben hozzáadunk 20 ml vízben oldott 1 g NaBH<sub>4</sub>-et, majd a reakciókeverékét 60 °C-on 3 órán át keverjük. A kapott anyagot a szokásos módon dolgozzuk fel. Így módon nyerjük a 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirid-1-il) - butil]-indol vegyületet, Rf 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 9:1). (Kihozatal: 79%)

A megfelelő piridin-bromidok redukciójával hasonlóképpen állítjuk elő az 1., 2., 3., példánál felsorolt vegyületeket is.

## 6. példa

0,38 g LiAlH<sub>4</sub>-et 10 ml THF-ban szuszpendálunk és hozzácsépegtetünk keverés közben 3,76 g, 20 ml THF-ban oldott indol-3-vajsav-(3 - m-metoxi-fenil - piperid)-et (Rf: 0,86 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, indol - 3-vajsav-ból és 3 - m - metoxi - fenil-piperidin-ből, 1,1'-karbonil-diimidazol jelenlétében előállítva), majd a reakció befejeztével hozzáadunk még 5 ml etil-acetátot. A kapott anyagot a szokásos módon dolgozzuk fel, a termék 3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol, Rf:0,41. (Kihozatal: 82%)

Az alábbi savamidokból kiindulva hasonlóképpen állítjuk elő az 1, 2, 3. példánál felsorolt vegyületeket:

Indol-3-propionsav-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-piridid) (Op.: 152—154 °C)

Indol-3-vajsav-(3-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-piridid) (Rf 0,44 toluol /CH<sub>3</sub>OH/ trietilamin 7:2:1 elegyben)

Indol-3-vajsav-(3-m-metoxi-fenil - 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridid) (Rf 0,88 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1 elegyben)

Indol-3-vajsav - [3-(3,4 - dimetoxi-fenil) -  
-1, 2, 3, 6-tetrahydro-piridil] (Rf 0,78 CH<sub>2</sub>  
Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1 elegyben)

Indol-3-vajsav - (3-fenil-piperidil) (Rf 0,8  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/ etilacetát 7:2:1 elegyben)

Indol - 3 - vajsav - (3-m-metoxi-fenil-pi-  
peridil) (Rf 0,86 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1 elegy-  
ben)

Indol - 3-vajsav - (3-p-metoxi-fenil-piperi-  
did) (Rf 0,69 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/ etilacetát 7:2:1  
elegyben)

Indol - 3 - vajsav - [3-(3,4-dimetoxi-fenil)-  
piperidil] (Rf 0,75 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1 elegy-  
ben)

Indol-3-valeriánsav - (3-fenil-1, 2, 3, 6-tet-  
rahydro-piridil) (Op.: 155-156 °C)

#### 7. példa

4,88 g 1-benzolszulfonil-3-[4-(3-m-hidroxi-  
fenil-1-piperidil) - butil] - indol (1-benzol-  
szulfonil-3-(4-klór-butil) - indol-ból és 3 - m-  
hidroxi-fenil-piperidin-ből előállítva) 7 ml  
víz és 14 ml etanol elegyében oldott 1 g káli-  
um-hidroxiddal 16 órán át forraljuk, majd a  
kapott anyagot betöményítés után a szokásos  
módon dolgozzuk fel. Így nyerjük a 3-[4-(3-  
m-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil] - indol  
vegyületet, olvadáspontja: 135—143 °C (bom-  
lik). (Kihozatal: 81%)

#### 8. példa

3,80 g 3-[4 - (3-hidroxi-3-fenil-1-piperidil)-  
-butil] - indol-t 3-(4-bróm-butil - indol és  
3-piperidin reagáltatásával, majd azt köve-  
tően C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Li reagáltatásával és végül hidro-  
lízissel előállítva) 40 ml 1 n sósavban 2 órán  
át melegítünk 50 °C hőmérsékleten, és a ka-  
pott anyagot a szokásos módon feldolgozzuk.  
Az így nyert vegyület 3-[4-(3-fenil-1, 2, 3, 6-  
tetrahydro -piridil-1-il) - butil] - indol-hidro-  
klorid, op. 209—212 °C (Kihozatal: 25%)

#### 9. példa

3,99 g 3-[4-(3-p-metoxi-fenil-1-piperidil) -  
-butil] - indol-hidroklorid és 3,5 g piridin-hi-  
droklorid keverékét 3 órán át 160 °C hőmérsék-  
leten keverjük. A szokásos feldolgozás után  
nyerjük a 3-[4-(3-p-hidroxi-fenil-1-piperidil)-  
-butil] - indol hidrokloridját, olvadáspontja:  
234—236 °C. (Kihozatal: 41%)

#### 10. példa

3, 62 g 3-[4-(3-m-metoxi-fenil-1-piperidil)-  
-butil] - indol-t 50 ml 1,2-diklór-etánban ol-  
dunk és hozzácepegtetjük 12,3 g bróm-tri-  
bromid-dimetilszulfonil komplex 50 ml 1,2-di-  
klór-etánnal készült oldatát 60—80 °C hőmér-  
sékleten. A reakciókeveréket lehűlés után a  
szokásos módon dolgozzuk fel, a kapott  
anyag 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) -  
-butil]-indol, olvadáspontja 135—143 °C.  
(Kihozatal: 32%)

### Készítmény előállítási példák

#### A) Tabletta előállítása

1 kg 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) -  
-butil] - indol-t, 4 kg laktózt, 1, 2 kg burgo-  
nyakeményítőt, 0,2 kg talkumot és 0,1 kg  
magnézium-sztearátot összekeverünk és a szo-  
kásos módon tablettákká sajtoljuk. Egy tab-  
letta hatóanyag-tartalma 10 mg.

#### B) Drazsé előállítása

Az A) példánál leírt módon tablettákat ké-  
szítünk, amelyeket ismert módon szacharóz,  
burgonyakeményítő, talkum, tragant és szí-  
nezőanyag keverékével bevonunk.

#### C) Kapszula előállítása

2 kg 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) -  
-butil] - indol-t ismert módon kemény zselá-  
tin-kapszulákba töltünk, úgy hogy minden  
kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

#### D) Ampulla előállítása

1 kg 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) -  
-butil] - indol-hidrokloridot 30 l kétszer desz-  
tillált vízben oldunk, steril körülmények kö-  
zött szűrjük és ampullákba töltjük, sterilen  
líoifilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az ampullák  
hatóanyag-tartalma 10 mg.

A fentiekhez hasonlóan állítunk elő olyan  
tabletta-, drazsé-, kapszula- és ampulla-ké-  
szítményeket, amelyek egy vagy több más, ta-  
lálmány szerinti eljárással előállított (I)  
általános képletű vegyületet vagy annak fi-  
ziológiásan elfogadható sóját tartalmazza.

### Farmakológiai vizsgálat

A találmány szerinti eljárással előállított  
vegyületek biológiai hatását az ú. n. »Sigma-  
kötés-vizsgálattal« (Brian L. Largent és  
mtársai, Europ. J. Pharmacol, 124, (1986)  
183—187) teszteltük és a kapott eredménye-  
ket a következő táblázatban foglaljuk össze.  
Az IC-50 értékek azt a koncentrációt jelentik  
mól/l egységben kifejezve, amelynél az ada-  
golt [<sup>3</sup>H] - (+) - N - allil - normetazocin  
(SKF 10 047) 50%-át kiszorítja.

|                                                                                                                                                         |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Hatóanyag                                                                                                                                               | IC-50                  |
| 3-[4-(4 - fenil - 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridil)-<br>-butil] - 5-hidroxi-indol (7 399 sz. európai<br>szab. leírás szerinti összehasonlító vegyü-<br>let) | 3,1 · 10 <sup>-8</sup> |

Találmány szerinti vegyületek:

|                                                                           |                        |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1-piperidil) - butil] -<br>-indol                 | 3,9 · 10 <sup>-9</sup> |
| 3-[4-(3-m-hidroxi-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahydro -<br>-piridil)-butil]-indol | 7,7 · 10 <sup>-9</sup> |

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű indol-  
-származékok — képletben

Ind jelentése helyettesítetten vagy 1—4  
szénatomos-0-alkil-, vagy hiroxil-  
csoporttal egyszeresen vagy kétsze-  
resen szubsztituált indol-3-il-csoport,

15

A jelentése  $-(CH_2)_n$ -csoport,  
 n jelentése 3, 4, vagy 5,  
 Ar jelentése szubsztituátlan, vagy 1—4  
 szénatomos-O-alkil-, vagy hidroxil-  
 -csoporttal egyszeresen vagy két-  
 szeresen szubsztituált fenilcsoport,  
 és L csoportok jelentése külön-külön hidro-  
 génatom vagy együttesen egy kettőskötés —  
 és fiziológiásan elfogadható savaddíciós sóik  
 előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy  
 a) egy (II) általános képletű vegyületet —  
 a képletben  
 $X^1$  jelentése X vagy  $-NH_2$  csoport és  
 X jelentése klór-, bróm-, jódatom vagy  
 hidroxilcsoport, vagy annak reak-  
 cióképes származéka, és  
 Ind és A jelentése a fenti —  
 egy (III) általános képletű vegyülettel —  
 a képletben  
 $X^2$  és  $X^3$  jelentése lehet azonos vagy kü-  
 lönböző és, ha  $X^1:-NH_2$  akkor mindig X, egyéb-  
 ként együtt  $-NH$ -csoportot jelentenek és,  
 Ar és L jelentése a fenti — reagáltatunk, vagy  
 b) egy (I) általános képletű vegyület piri-  
 dinium-só-származékát tetra- vagy hexahid-  
 ropiridinné hidrogénezzük, vagy olyan (I) ál-  
 talános képletnek megfelelő vegyületet,  
 amelyben az A lánc karbonilcsoportot tartal-  
 maz, azt redukáljuk, vagy  
 c) olyan (I) általános képletnek meg-  
 felelő vegyületet, amely Ind-csoportjának  
 N-atomján hidrolízissel eltávolítható csopor-

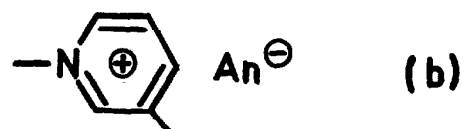
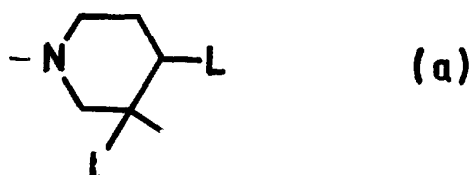
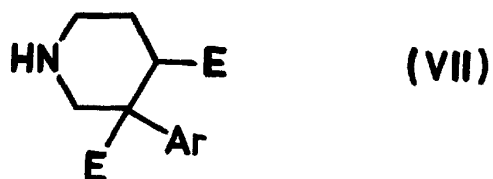
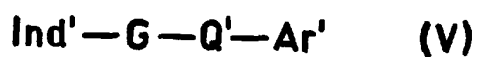
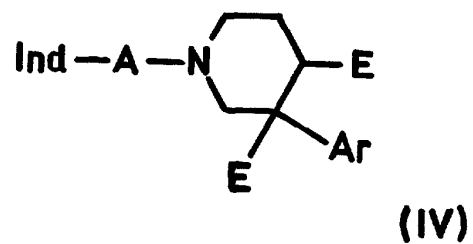
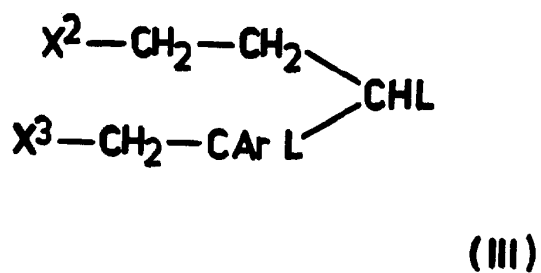
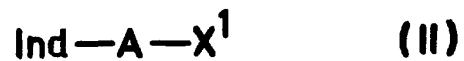
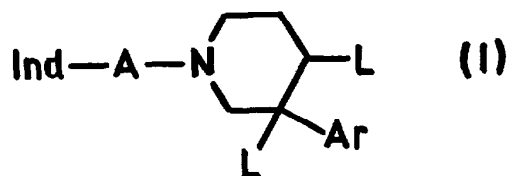
16

tot — előnyösen arilszulfonilcsoportot — tar-  
 talmaz, hidrolizálószerrel kezelünk,  
 vagy  
 d) olyan (I) általános képletű vegyü-  
 letet előállítására, amelyekben a két L  
 csoport együtt C-C kötést képez, egy (IV)  
 általános képletű vegyületet — a képletben  
 egyik E jelentése X, ciano- vagy  $NH_2$ -csoport,  
 másik E jelentése hidrogénatom és Ind, Ar,  
 A és X jelentése a fenti — HE csoportot le-  
 hasító szerrel kezelünk,  
 vagy  
 e) bármely fenti eljárással előállított  
 olyan (I) általános képletű vegyületet,  
 amelyben alkoxilcsoport van, hidroxilcsoport  
 kialakításával hasítunk, és  
 a fenti eljárások bármelyikével előállított ve-  
 gyületet kívánt esetben savval kezelve sav-  
 addíciós sóvá alakítjuk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállí-  
 tására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely.  
 az 1. igénypont szerinti eljárással előállított  
 (I) általános képletű indol-származékot —  
 a képletben Ind, A, L, Ar jelenltése az  
 1. igénypontban megadottakkal azonos —  
 vagy annak fiziológiásan elfogadható sav-  
 addíciós sóját, gyógyszerészeti célra alkal-  
 mas hordozóanyaggal és/vagy egyéb segéd-  
 anyaggal keverünk össze és a keveréket ada-  
 golásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé  
 alakítjuk.

1 lap rajz képletekkel

Int. Cl. C 07 D 401/06, A 61 K 31/44



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4243. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod.