(12) **PATENT**

(19) NO (11) **323209** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021162	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.09.08 PCT/DK00/00496
(22)	Inng.dag	2002.03.08	(85)	Videreføringsdag	2002.03.08
(24)	Løpedag	2000.09.08	(30)	Prioritet	1999.09.09, DK, 1273/99 1999.09.09, US, 153460
(41)	Alm.tilgj	2002.05.08			
(45)	Meddelt	2007.01.22			

(73)	Innehaver	H Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 VALBY-KØBENHAVN, DK
(72)	Oppfinner	Jens Kristian Perregaard, Bautahøjvej 44, 3630 JÆGERSPRIS, DK Kim Andersen, Ringerbakken 22, DK-2830 Virum, DK Thomas Balle, København, DK
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO

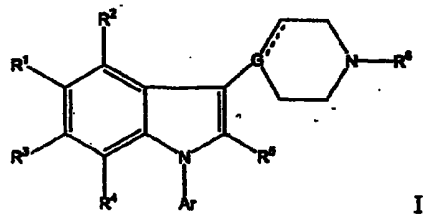
(54) Benevnelse **5-aminoalkyl og 5-aminokarbonylsubstituerte indoler, deres anvendelse og farmasøytiske sammensetninger inneholdende det samme, samt fremstilling av radiomerkede forbindelser**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

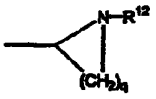
(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse omhandler 5-aminoalkyl og 5aminokarbonylsubstituerte indolderivater som har generell formel (I), hvori R^1 er $-(CH_2)_{n-1}-CONR^{10}R^{11}$, $-(CH_2).-NR^{10}R^{11}$ eller (a) hvori R^{10} og R^{11} uavhengig velges fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl C_{3-8}-cykloalkyl, C_{3-8}cykloalkyl-C_{1-6}-alkyl, aryl-C_{1-6}-alkyl, aryl, acyl, aminoC_{1-6}-alkyl og mono- eller di-C_{1-6}-alkylamino-C_{1-6}-alkyl, R^{12} er hydrogen eller C_{1-6}-alkyl, n er i til 3 og q er 2 til 5; G er N, C eller CH; den stiplede linjen betyr en binding når G er C, og den stiplede linjen betyr ingen binding når G er CH eller N; Ar er fenyl eventuelt substituert med en eller flere substituenter uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}-alkoksy, hydroksy, trifluormetyl og cyano, eller Ar er 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tiazolyl, 2-oksazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl eller 4pyridyl; R^2, R^3, R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkoksy, hydroksy, halogen, trifluormetyl, nitro, cyano, amino, C_{1-6}-alkylamino og C_{1-6}-dialkylamino; R^6 er hydrogen eller C_{3-8}-cykloalkyl, C_{3-8}-cykloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl eller C_{2-6}-alkenyl, som eventuelt kan være substituert med en eller to hydroksygrupper, enhver hydroksygruppe tilstede er eventuelt forestret med en alifatisk karboksylsyre som har fra to til tjuefire karbonatomer inklusive, eller R^6 er en gruppe med formel (II) eller (III): hvori m er et heltall fra 2 - 6; W er O eller S; U er N eller CH; Z er $-(CH_2)_P-$; p er 2 eller 3, eller Z er CH=CH- eller 1,2-fenylen eventuelt substituert med halogen eller trifluormetyl, eller Z er $-COCH_2-$ eller $-CSCH_2-$; V er O, S, CH_2 eller NR^9, hvori R^9 er hydrogen eller C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl eller C_{2-6}-alkenyl som eventuelt kan være substituert med en eller to hydroksygrupper, eller en C_{3-8}cykloalkyl eller C_{3-9}-cykloalkyl- C_{1-6}-alkylgruppe; X er N, C eller CH; Y er N, C eller CH, forutsatt at minst en av X og Y er N; og R^7 er hydrogen eller C_{1-6}-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

De nye 5-aminoalkyl og 5-aminokarbonylsubstiuterte indoler har høy affinitet for αl-adrenoceptorer og anses anvendbare for behandlingen av sykdommer eller forstyrrelser responsive til αl-adrenoceptorantagonister. Siden forbindelsene er selektive α1-adrenoceptorligander, kan de videre være spesielt anvendbare som PET- eller SPECT-ligander. 5 -aminoalkyl- og 5-aminokarbonylsubstituerte indolderivater med den generelle formel hvori R^1 er $-(CH_2)_{n-1}-CONR^{10}R^{11}$ - $(CH_2)_n-NR^{10}R^{11}$ eller hvori R^{10} og R^{11} uavhengig velges fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cykloalkyl-C_{1-6}-alkyl, aryl C_{1-6}alkyl, aryl, acyl, amino-C_{1-6}-alkyl og mono- eller di-C_{1-6}alkylamino-C_{1-6}-alkyl, R^{12} er hydrogen, eller C_{1-6}-alkyl ,n er 1 til 3 og q er 2 til 5, G er N, C, eller CH; den stiplede linjen betyr en binding når G er C, og den stiplede linjen betyr ingen binding når G er CH, eller N; Ar er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}alkoksy, hydroksy, trifluormetyl og cyano, eller Ar er 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tiazolyl, 2ooksazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, eller 4pyridyl;



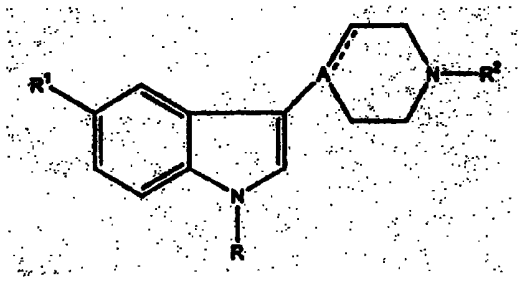
I



Foreliggende oppfinnelse omhandler nye 5-aminoalkyl- og 5-aminokarbonylsubstituerte indoler som har høy affinitet for α_1-adrenoreseptorer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen betraktes som nyttige for behandlingen av sykdommer eller forstyrrelser mottakelige for antagonisme av α_1-adrenoreseptoren. Siden forbindelsene er selektive α_1-adrenoreseptorligander kan de videre være spesielt anvendbare som PET- eller SPECT-ligander. Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger inneholdende forbindelsene og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et medikament, samt fremgangsmåte for fremstilling av en radiomerket forbindelse.

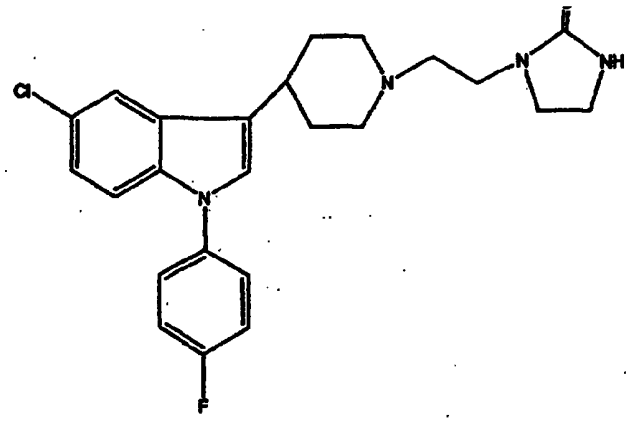
Bakgrunn

US patent nr. 4.710.500 bringer for dagen 5-substituerte indolderivater med den generelle formel:



Forbindelsene kan være substituert i 5-posisjon med en substituent valgt fra halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, cyano, nitro, lavere alkyltio, CF_3, lavere alkylsulfonyl, amino, lavere alkylamino og lavere di-alkylamino. Forbindelsene hevdes å være kraftige og langvarige dopaminantagonister, og er følgelig anvendbare for behandlingen av psykoser. Forbindelsene er også hevdet å være sterke 5-HT-antagonister, hvilket indikerer virkningen i behandlingen av negative symptomer på schizofreni og depresjon og for behandlingen av kardiovaskulære sykdommer.

Anvendelsen av sertindol med formelen



som et antipsykotisk middel er spesifikt krevd i EP-A2-0 392 959.

Denne type forbindelser har også vist seg å være anvendbar for behandlingen av en rekke andre forstyrrelser inkludert angst (WO 92/00070), kognitive forstyrrelser (WO 92/15303), misbruk (WO 92/15302) og hypertensjon (WO 92/15301).

WO 92/15301 beskriver forbindelser med affinitet for α_1-adrenoreseptoren. Forbindelsene beskrevet heri er imidlertid ikke selektive for α_1-adrenoreseptoren.

Interesse for utviklingen av α_1-adrenoreseptorantagonister har primært fokusert på terapeutiske forbindelser for behandlingen av kardiovaskulære sykdommer (Hieble et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs,* **1997**, 6, 3657). Prazosin er prototypen på en α_1-adrenoreseptorantagonist med svært kraftige perifere virkninger. Prazosin anses å ha dårlig CNS-penetrasjon selv om den i noen dyremodeller har vist virkninger som indikerer potens i sentralnervesystemet. Inntil nå har ingen α_1-adrenoreseptorselektive antagonister med god CNS-penetrasjon for den humane hjerne vært tilgjengelig.

Det finnes bevis som indikerer at blokkering av α_1-adrenoreseptornevrotransmisjon kunne være fordelaktig i

behandlingen av schizofreni. De fleste klassiske antipsykotika inkludert klozapin binder kraftig til α_1-adrenoreseptorer merket med [^{3}H]prazosin eller [^{3}H]WB-4101. Noen studier synes å indikere en sentral rolle for α_1-komponenten for den atypiske profil av klozapin. (Baldessarini, et al., *Br. J. Psychiatry,* **1992**, 160, 12-16 og Prinssen, et al., *Eur. J. Pharmacol.,* **1994**, 262, 167-170). Videre ble det funnet at repetert ko-administrasjon av prazosin og haloperidol reduserer effekten av haloperidol på avfyringen av dopaminnevroner i nigrostriatale områder, hvilket antyder at kombinasjonen ville være effektiv som antipsykotisk behandling uten å frembringe ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (Chiodo, et al., *J. Neurosci.* **1985**, 3, 2539-2544).

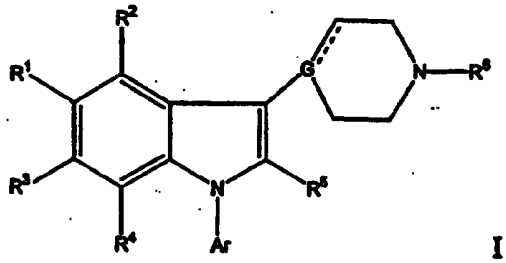
Det har også blitt foreslått at sentraltvirkende α_1-adrenoreseptorantagonister ville ha antimaniske virkninger mens de tilsvarende agonister ville være fordelaktige for behandlingen av depresjon (Lipinsky, et al., *Life Sciences,* **1987**, 40, 1947-1963).

Merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er antatt å være verdifulle PET-(positronemisjonstomografi) ligander og SPECT-(enfotonotomografi) ligander på grunn av deres selektivitet for α_1-adrenoreseptorer.

Til slutt er det godt etablert at α_1-adrenoreseptor-antagonister som virker perifert er anvendbare for behandlingen av benign prostatisk hyperplasi, hypertensjon og hjertearytmier og for reduksjon av intraokulært trykk.

Oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig 5-aminoalkyl- og 5-aminokarbonylsubstituerte indolderivater med den generelle formel:



I

hvori

R^1 er $-CONR^{10}R^{11}$ eller $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{11}$,

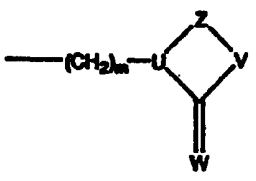
hvori R^{10} og R^{11} uavhengig velges fra hydrogen eller C_{1-6}-alkyl; n er 1 til 3;

G er C eller CH; den stiplede linjen betyr en binding når G er C, og den stiplede linjen betyr ingen binding når G er CH;

Ar er fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

R^2, R^3, R^4 og R^5 er hydrogen;

R^6 er valgt fra en gruppe med formelen II:



II

hvori m er et heltall fra 2 - 6;
W er O;
U er N;
Z er $-(CH_2)_p-$, hvor p er 2 eller 3;
V er NR^9, hvori R^9 er hydrogen;
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Slike forbindelser inkluderer spesielt forbindelsene:
1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-*N*-metyl-1*H*-indol-5-karboksamid;
N,*N*-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-1*H*-indol-5-karboksamid;
1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon;
1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]etyl]-2-imidazolidinon;
1-[2-[4-[1-(4-fluorfenyl)-5-metylaminometyl-1*H*-indol-3-yl]1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon; eller
1-[2-[4-[5-aminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon;
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en farmasøytisk sammensetning omfattende minst en forbindelse som over eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler.

Foreliggende søknad vedrører anvendelsen av en forbindelse som over for fremstilling av et medikament for behandlingen av en forstyrrelse eller en sykdom som lar seg påvirke av antagonisme av α_1-adrenoreseptorer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan benyttes i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller forstyrrelse mottagelig for antagonisme av α_1-adrenoreseptorer i et pattedyr omfattende å administrere en forbindelse som over eller et syreaddisjonssalt derav til pattedyret.

I enda en annen utførelse vedrører foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstillingen av en radiomerket forbindelse med formel I, hvor en forbindelse med formel I merkes ved anvendelse av radiomerkede forløpere innbefattende ^{11}C-merkede forløpere.

Sykdommer eller forstyrrelser mottagelige for antagonisme av α_1-adrenoreseptorer inkluderer psykose, mani, benign prostatisk hyperplasi, hypertensjon, hjertearytmier og reduksjon av intraokulært trykk.

I en ytterligere utførelse vedrører foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I som er radiomerket, for eksempel med [^{11}C]-metyl.

Til sist vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelsen av radiomerkede forbindelser med formel I i forskjellige biologiske analyser inkludert bindingsanalyser, og i PET- eller SPECT-studier.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Når anvendt heri betyr halogen fluor, klor, brom eller jod.

Betegnelsen C_{1-6} alkyl refererer til en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med fra ett til og med seks karbonatomer, inkludert grupper slik som metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl og 2-metyl-1-propyl.

Syreaddisjonssaltene av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er farmasøytisk akseptable salter dannet med ikke-giftige syrer. Eksempler på slike organiske salter er de med malein-, fumar-, benzo-, askorbin-, rav-, oksal-, bis-metylensalisyl-, metansulfon-, etandisulfon-, eddik-, propion-, vin-, salisyl-, sitron-, glukon-, melke-, eple-, mandel-, kanel-, metylmalein-, aspargin-, stearin-, palmitin-, itakon-, glykol-, p-aminobenzo-, glutamin-,

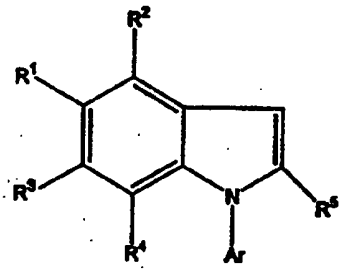
benzensulfon- og teofyllineddiksyrer, så vel som 8-haloteofyllinene, for eksempel 8-bromteofyllin. Slike mønstergyldige uorganiske salter er de med salt-, hydrogenbromid-, svovel-, sulfam-, fosfor- og salpetersyrer.

Selektiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen for α_1-adrenoreseptoren gjør dem spesielt anvendbare for utviklingen av merkede ligander anvendbare i forskjellige biologiske analyser og i PET- og SPECT-studier.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan merkes ved anvendelse av radiomerkede forløpere, inkludert ^{11}C-merkede forløpere slik som [^{11}C]metyljodid, [^{11}C]metyltriflat, etc. Forbindelsene kan også merkes med ^{18}F eller ^{123}I.

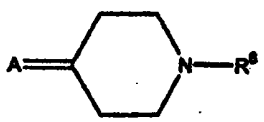
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet under:

a) ved å reagere et indolderivat med følgende formel



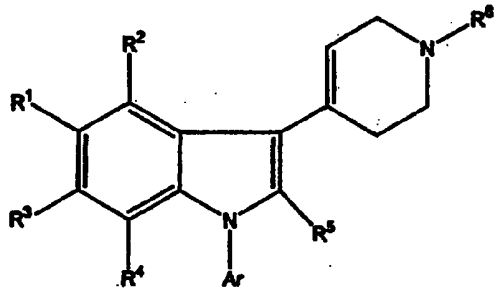
IV

hvori R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 og Ar er som definert over med et 4-piperidon med formel



hvori R^6 er som definert over, A er en oksogruppe eller en $-O-(CH_2)_s-O-$kjede, hvori s er 2 eller 3;

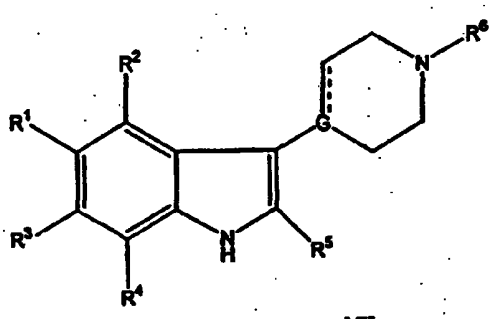
b) ved å redusere tetrahydropyridin dobbeltbindingen i en forbindelse med formel



VI

hvori R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 og Ar er som definert over;

c) ved å reagere en forbindelse med formel



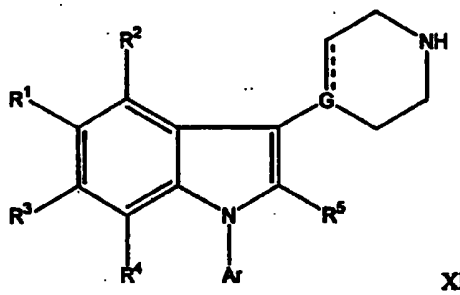
VII

hvori R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, G og den stiplede linjen er som definert over, med en forbindelse med formel

Ar-Hal

hvori Ar er som definert over og "Hal" er halogen i nærvær av en metallkatalysator,

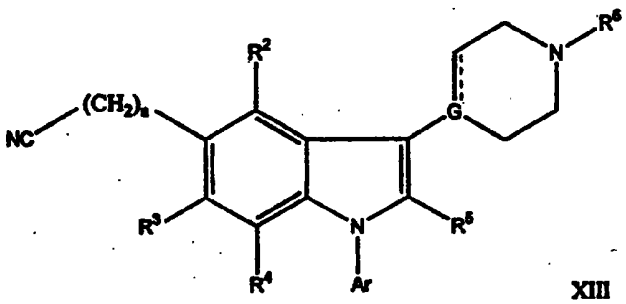
g) ved å reagere en forbindelse med formel



XII

hvori R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, G, den stiplede linjen og Ar er som definert over med en forbindelse med formel Hal-R^x hvori R^x er en gruppe med formel II som definert over og "Hal" er klor, brom eller jod,

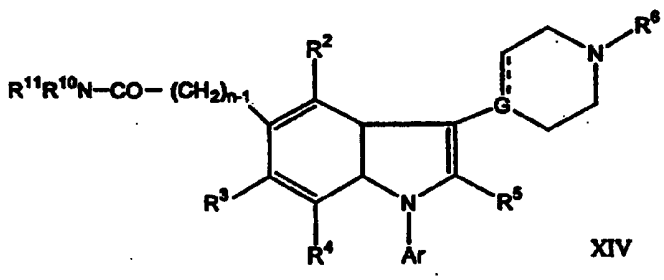
h) ved å redusere en forbindelse med formel



XIII

hvori R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, G, den stiplede linjen og Ar og n er som definert over,

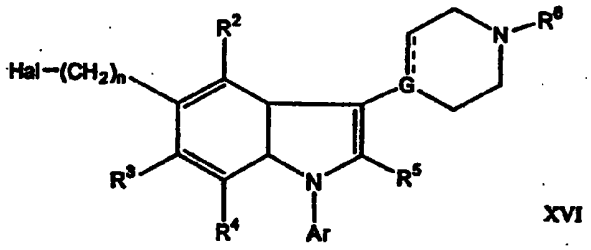
i) ved å redusere en forbindelse med formel



XIV

hvori R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, G, den stiplede linjen, Ar og n er som definert over,

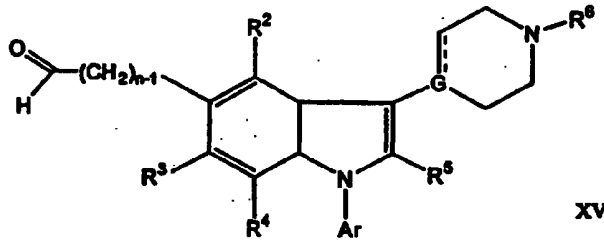
k) ved å reagere en forbindelse med formel



XVI

hvori R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, G, den stiplede linjen "Hal", n og Ar er som definert over med et amin med formel $HNR^{10}R^{11}$ hvori R^{10} og R^{11} er som definert over, eller

l) ved å reagere en forbindelse med formel



XVII

hvori R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, G, den stiplede linjen, n og Ar er som definert over med et amin med formel $HNR^{10}R^{11}$ hvori R^{10} og R^{11} er som definert over, ved anvendelse av reduserende betingelser.

Fremgangsmåter for fremstilling av utgangsmaterialene anvendt i prosessen over er beskrevet i US patent nr. 4.710.500, WO 92/00070, PCT/DK99/00119 og i Perregaard et al., *J.Med.Chem.*, **1992** (35), 1092-1101, eller kan fremstilles analogt med fremgangsmåtene beskrevet heri.

5-cyanometyl-indolene kan fremstilles fra de tilsvarende 5-cyano-indoler. 5-cyano-indoler hydrolyseres for å danne den tilsvarende karboksylsyre som deretter reduseres til de tilsvarende alkoholer. Reaksjon med metansulfonylklorid for å danne de tilsvarende 5-klormetyl-indoler fulgt av

reaksjon med et cyanid gir 5-cyanometyl-indolene. Følgelig kan homologe forbindelser fremstilles på en sekvensiell måte.

Karboksamidene med formel XIV, alkylhalogenidene med formel XVI og aldehydene med formel XVII fremstilles fra de tilsvarende nitriler ved fremgangsmåter åpenbare for den erfarne kjemiker.

I fremgangsmåte a) utføres reaksjonen under strengt sure betingelser under oppvarming. Trifluoreddiksyre eller HCl i etanol er foretrukket som sure katalysatorer.

I fremgangsmåte b) og h) utføres reduksjonen foretrukket ved lave hydrogentrykk (3 atm.) i nærvær av platina eller palladium på karbon.

I fremgangsmåte c) utføres aryleringen foretrukket ved omtrent 160-210 °C i aprotiske polare løsningsmidler som for eksempel 1-metyl-2-pyrrolodinon eller heksametylfosfortriamid med K_2CO_3 som base og kobber som en katalysator.

Alkyleringene i fremgangsmåte g) og k) blir foretrukket utført som skissert i US patent nr. 4.710.500, WO 92/00070 og i Perregaard et al., *J.Med.Chem.*, **1992**, (35), 1092-1101.

Amidet i fremgangsmåte i) blir foretrukket redusert ved hjelp av standardbetingelser ved anvendelse av AlH_3, $LiAlH_4$ eller boran i et aprotisk løsningsmiddel slik som dietyleter eller tetrahydrofuran.

Den reduktive amineringsreaksjonen i fremgangsmåte l) utføres foretrukket ved $NaCNBH_4$ i et protisk løsningsmiddel slik som metanol.

I det følgende blir oppfinnelsen videre illustrert via eksempler som imidlertid ikke må betraktes som begrensende.

Eksperimentell del

Alle reaksjoner ble utført under et positivt nitrogentrykk. Smeltepunkter ble bestemt på et Büchi SMP-20 apparat og er ukorrigert. Massespektra ble oppnådd på et Quattro MS-MS-system fra VG Biotech, Fisons Instruments. MS-MS-systemet var forbundet med et HP 1050 modulært HPLC-system. Et volum på 20-50 µl av prøven (10 µg/ml) oppløst i en blanding av 1 % eddiksyre i acetonitril/vann 1:1 ble introdusert via autosampleren ved en strømningshastighet på 30 µl/min inn i elektrospraykilden. Spektra ble oppnådd ved to standardsett av driftsbetingelser. Ett sett for å oppnå molekylvekt-informasjon (MH+) (21 eV) og det andre settet for å indusere fragmenteringsmønstre (70 eV). Bakgrunnen ble trukket fra. De relative intensiteter av ionene blir oppnådd fra fragmenteringsmønsteret. Når ingen intensitet er indikert for molekylærionet (MH+), var dette ionet kun til stede i det første settet av driftsbetingelser. 1H NMR-spektra ble registrert for alle nye forbindelser ved 250 MHz på et Bruker AC 250 eller ved 500 MHz på et Bruker Avance DRX500-instrument. Deuterert kloroform (99,8 %D) eller dimetylsulfoksid (99,9 %D) ble anvendt som løsningsmidler. TMS ble anvendt som intern referanse-standard. Kjemiske skiftverdier er uttrykt i ppm-verdier. De følgende forkortelser anvendes for multiplisitet av NMR-signaler: s=singlett, d=dublett, t=triplett, q=kvartett, qui=kvintett, h=heptett, dd=dobbel dublett, dt=dobbel triplett, dq=dobbel kvartett, tt=triplett av tripletter, m=multiplett. NMR-signaler tilsvarende sure protoner blir generelt utelatt. Vanninnholdet i krystallinske forbin-delser ble bestemt ved Karl Fischer-titrering. Standard opparbeidelsesprosedyrer refererer til ekstraksjon med de indikerte organiske løsningsmidler fra passende vandige oppløsninger, tørking av kombinerte organiske ekstrakter (vannfri $MgSO_4$ eller Na_2SO_4), filtrering og inndamping av løsningsmiddelet *in vacuo*. For kolonnekromatografi ble silikagel av type Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM anvendt.

Eksempel 1

1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-5-karboksylsyre (1)

5-cyano-1-(4-fluorfenyl)1H-indol (60 g) og kaliumhydroksid (60 g) ble reflukset i 24 timer i 90 % etanol. Vann (1,5 l) ble tilsatt og den vandige fase ekstrahert to ganger med isopropyleter. Etter surgjøring med saltsyre ble tittelforbindelsen filtrert fra og tørket. Smp. 224-227 °C. ^{1}H-NMR (DMSO): 6,9(d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,6-7,72 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 12,9-12,5 (1H, s, bred).

Eksempel 2

N,N-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-5-karboksamid (2)

1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-5-karboksylsyre (20 g) og trietylamin (8 g) i metylenklorid) ble kjølt til -30 °C. Etylklorformat (8,7 g) ble tilsatt og temperaturen holdt under -10 °C i 2 timer. Dimetylamin (16 g, 33 % i etanol) ble tilsatt ved -10 °C. Etter tilsetting ble kjølebadet fjernet og oppløsningen rørt ved romtemperatur. Vann og NaOH ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med metylenklorid etter inndamping av løsningsmiddelet ble tittelforbindelsen filtrert gjennom silikagel ved anvendelse av etylacetat/heptan 20:80 og løsningsmiddelet fjernet *in vacuo*. Utbytte: 12 g (olje). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 3,10 (s, 6H), 6,70 (s, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,80 (s, 1H).

Eksempel 3

1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-1H-indol-5-karboksamid (3)

1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-5-karboksylsyre (16 g) ble oppløst i THF (120 ml). 1,1'-karbonyldiimidazol (15 g) ble tilsatt og løsningen ble rørt ved romtemperatur i 50 minutter. Etter kjøling til 0 °C ble metylamin (125 ml, 2 M i THF) tilsatt ved å holde oppløsningen under 10 °C. Etter tilsetting ble løsningen rørt i 20 minutter ved 0 °C og 45 minutter ved romtemperatur. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble reaksjonsblandingen oppløst i etylacetat, vasket med vann, mettet med vandig $NaHCO_3$ og tørket over

$MgSO_4$. Produktet ble omkrystallisert fra etylacetat/heptan 1:3. Utbytte: 12,3 g. Smp. 126-128 °C. Analyse: Beregnet: C: 71,63, H: 4,88, N: 10,44; Funnet C: 71,38, H: 5,05, N: 10,72.

^{1}H-NMR (DMSO): 2,80 (d, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,45 (r, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,40 (d, bred, 1H).

Eksempel 4

1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol-5-karboksamid (4a)

En oppløsning av 1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-1H-indol-5-karboksamid (3) (12,3 g) i en blanding av eddiksyre (60 ml) og trifluoreddiksyre (15 ml) ble tilsatt i løpet av 0,5 time til en refluksende oppløsning av 4-piperidon, HCl, H_2O (36,6 g) i en blanding av eddiksyre (50 ml) og trifluoreddiksyre (100 ml). Reaksjonsblandingen ble reflukset i 1 time, kjølt til romtemperatur og løsningsmidlene ble fjernet *in vacuo*. Vann ble tilsatt og pH ble justert til 10 ved tilsetting av vandig NaOH. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og saltløsning og tørket over $MgSO_4$. Inndampning av løsningsmidlene in vacuo ga tittelforbindelsen som et skum. Utbytte 16 g. ^{1}H-NMR (DMSO) 2,48 (s, bred, 2H), 2,80 (d. 3H), 2,98 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,45 (q, bred, 1H).

Den følgende forbindelsen ble fremstilt på lignende måte:

N,N-dimetyl-1-(4-flulorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol-5-karboksamid (4b), olje NMR ($CDCl_3$) 2,65 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,25 (t, 2H), 3,70 (d. 2H), 5,00 (s, bred, 1H), 6,30 (s, bred, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 3H), 8,02 (s, 1H).

Eksempel 5

1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-karboksamid (5a)

1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol-5-karboksamid (4a) (6,8 g) ble oppløst i en blanding av eddiksyre (150 ml) og trifluoreddiksyre (25 ml). PtO_2 (300 mg) ble tilsatt og blandingen ble hydrogenert ved 3 ATO i 5 timer ved romtemperatur. Blandingen ble filtrert og løsningsmiddelet fjernet *in vacuo*. Vann ble tilsatt, pH justert til 10. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble produktet filtrert gjennom silikagel ved anvendelse av etylacetat/etanol/TEA 50:50 som løsningsmiddel. Inndampning av løsningsmidlene *in vacuo* ga tittelforbindelsen som et skum Utbytte 4g. ^{1}H-NMR (DMSO) 1,65 (2H), 1,95 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,1 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (q, 1H).

Den følgende forbindelsen ble fremstilt analogt:

N,N-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-karboksamid (5b), skum,
^{1}NMR ($CDCl_3$) 1,75 (qd, 2H), 2,1 (d, 2H), 2,85 (dt, 2H), 3,00 (tt, 1H), 3,15 (s, 6H), 3,25 (t, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7.80 (s, 1H).

Eksempel 6

5-dimetylaminometyl-1-(4-flyorfenyl)-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol (6a) $LiAlH_4$ (1,5 g) ble sakte tilsatt til en oppløsning av N,N-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-karboksamid (5b) (4,25 g) i THF (50 ml) ved å holde temperaturen under 40 °C. Oppløsningen ble rørt 3 timer ved 40 °C. Etter kjøling til 0 °C, ble vann forsiktig tilsatt, fasene ble separert og den vandige fase ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble tørket over Mg_2SO_4

og løsningsmidlene dampet inn *in vacuo*. Utbytte: 3,5 g (olje), ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,70 (2H), 2,05 (d, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,85 (td, 2H), 3,00 (tt, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,60 (s, 1H).

Den følgende forbindelse ble fremstilt analogt

5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol (6b), olje,
^{1}H-NMR: 2,30 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,70 (q, 2H), 6,35 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 4H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,85 (s, 1H).

Eksempel 7
1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-N-metyl-1H-indol-5-karboksamid (7a)
1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-karboksamid (5a) (4,4 g), K_2CO_3 (5,2 g), KI (1 g) og 1-(2-kloretyl)-imidazolidin-2-on (2,2 g) ble refluksert i 8 time ri metylisobutylketon. Løsningen ble filtrert varm og residuen vasket med metylisobutylketon. Etter inndampning av løsningsmidlene ble forbindelsen oppløst i metylenklorid og vasket to ganger med vann. Forbindelsen ble renset ved flashkromatografi (EtOAc/MeOH/TEA 80/15/5) Utbytte 3,5 g. Smp.: 150-155°C. (etanol/dietyl/eter 50/50). ^{1}H-NMR (DMSO) 1,75 (dq, 2H), 2,0 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,85 (t, 1H), 3,02 (d, 2H), 3,2 (q, 4H), 3,4 (q, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,4 (q, 1H).

De følgende forbindelser ble fremstilt analogt:

N,N-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-1H-indol-5-karboksamid (7b)
Smp. 172-176 (aceton). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1,80 (dq, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,90 (tt, 1H), 3,10 (m, 8H, 3,40 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 4,80 (s, bred, 1H),

7,10 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 3H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,80 (s, 1H). Analyse: Beregnet (korrigert for 1/3 mol aceton): C: 67,67, H: 6,91, N: 14.10, Funnet: C: 67,02, H: 6,92, N: 13,82.

1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon (7c)
Mp 166-174°C (aceton). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1,80 (q, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,57 (t, 2H), 2,85 (tt, 1H), 3,08 (d, 2H), 3,40 (q, 4H), 3,45-3,55 (m, 4H), 4,40 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,60 (s, 1H).

1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]etyl]-2-imidazolidinon (7d)
Smp. 146-148°C (aceton). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 2,30 (s, 6H), 2,60-2,75 (m, 4H), 2,80 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,40 (q, 4H), 3,45-3,55 (m, 4H), 4,70 (s, bred, 1H), 6,30 (s, bred, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,85 (s, 1H).

Eksempel 8

1-[2-[4-[1-(4-fluorfenyl)-5-metylaminometyl-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon (8)
1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-N-metyl-1H-indol-5-karboksamid (7a) (2 g) og $LiAlH_4$ ble reflukset i tørr THF (150 ml) i 3 h. Etter kjøling til 0°C ble vann (100 ml) og vandig NaOH (1 m, 5 ml) forsiktig tilsatt. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. Etter fjerning av løsningsmidlet ble forbindelsen renset ved flashkromatografi (EtOAc/MeOH/TEA 80/15/5. Utbytte 0,3 g(olje).

^{1}H-NMR (DMSO) 1,72 (q, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,77 (tt, 1H), 3,00 (d. 2H), 3,10-3,60 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,55-7,65 (m, 3H).

Eksempel 9

1-[2-[4-[5-aminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon (9)

5-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol (Perregaard, J.; Bøgesø, K.P.; Hyttel, J.; Sánches, C.: *J.Med.Chem.*, **1992**, 35, 1092-1101) (4,6 g) ble hydrogenert med PtO_2 i eddiksyre ved 3 ATO i 5 h. Is og ammoniumhydroksid ble tilsatt til pH 9 og den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, tørket over $MgSO_4$ og løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo*. Tittelforbindelsen ble renset ved preparativ HPLC (etanol/NH_4OH 100/4). Utbytte 0,9 g, smp. 171-175°C (dietyleter). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1,85 (d, 2H), 2,10 (d, 2H), 2,25 (td, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (tt, 1H), 3,10 (d, 2H), 3,4 (q, 4H), 3,6 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,70 (s, bred, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,60 (s, 1H). Analyse: beregnet (korrigert for 1% vann): C: 68,22, H: 7,01, N: 15,92 Funnet: C: 67,51, H: 6,90, N: 15,37.

Farmakologisk testing

Som nevnt over, har forbindelsene ifølge oppfinnelsen selektivitet for α_1-adrenoreseptorer sammenlignet med beslektede forbindelser slik som sertindol. Affiniteten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen for to reseptorer, nemlig dopamin D_2 og 5-HT_{2A}-reseptoren, som beslektede forbindelser slik som sertindol har høy affinitet for, har blitt bestemt.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har blitt testet ved anvendelse av velkjente og pålitelige metoder. Testene er som følger:

INHIBISJON AV [^{3}H]-PRAZOSINBINDING TIL α_1-ADRENORESEPTORER I ROTTEHJERNE IN VITRO

Ved denne fremgangsmåten blir inhibisjonen av legemidler av binding av [^{3}H]-prazosin (0,25 nM) til α_1-adrenoreseptorer i membraner fra rottehjerne bestemt *in vitro*. Fremgangsmåte og resultater i Hyttel & Larsen, J. Neurochem. 1985, 44, 1615-1622: Skarsfeldt & Hyttel, Eur.J.Pharmacol. 1986, 125, 323-340; Hyttel & Larsen, i: Research advances in New Psychopharmacological Treatments for Alcoholism (forlag Naranjo & Sellers). Elsevier 1985, s. 107-119.

Fremgangsmåte

Hann-Wistar (Mol:Wist) rotter (125-250 g) avlives og hjernevev dissikeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 se) i 10 ml iskald 50 mM trisbuffer pH 7,7 (ved 25 °C). Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20.000 g i 10 min ved 4 °C med rehomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den siste pelleten homogeniseres i 250 vol (w/v) iskald buffer.

Inkubasjonsrør (96 dyp-brønnstiterplate) holdt på is mottok 50 ml legemiddelopplø sning i vann (eller vann for total binding) og 50 ml [^{3}H]-prazosin (sluttkonsentrasjon 0,25 nM). Bindingseksperimentet initieres ved tilsetting av 1000 ml vevssuspensjon (siste vevsinnhold tilsvarer 3 mg opprinnelig vev) og ved å plassere 96 dypbrønnstiterplaten i et 25 °C vannbad. Alle tester ble gjort i triplikater. Etter inkubering i 20 min filtreres prøvene på en Brandel-høster under vakuum (0,06 atm (18 tommer) Hg) gjennom formet filtermatte B (13 mm). Titerplater og filter vaskes 1 x 10 sek strømning 50 l/h med iskald buffer.

Filtermatten tørkes i 1 time ved 110 °C og plasseres deretter i en prøvebag med Meltilex B/HS (14,5 g) og smeltes sammen på T-Tray varmeforsegleren. Radioaktivitet

bestem,es ved å telle i 1205 Beta-plate scintillasjons-telleren (Wallac).

Spesifikk binding oppnås ved å trekke fra ikke-spesifikk binding estimert i nærvær av 1 mM prazosin.

For bestemmelse av inhibisjonen av bindingen anvendes fem konsentrasjoner av legemidler som dekker 3 dekader.

IC_{50}-verdien bestemmes som konsentrasjonen ved hvilke bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøver minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1 mM prazosin.

[^{3}H]-prazosin fra New England Nuclear (TRK 647; 0,37-1,1 TBq/mmol).

INHIBISJON AV [^{3}H]-KETANSERINBINDING TIL SEROTONIN S_2(5-HT_{2A}) RESEPTORER I ROTTECORTEX IN VITRO

Ved denne fremgangsmåten bestemmes inhibisjonen av legemidler av bindingen [^{3}H]-ketanserin (0,5 nM) til serotonin S_2(5-HT_2) reseptorer i membraner fra rottekorteks *in vitro*. Fremgangsmåte i Hyttel, Pharmacology & Toxicology 1987, 61, 126, 129.

Fremgangsmåte

Hann-Wistar (Mol:Wist) rotter (125-250 g) avlives og kortikalvev dissikeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek) i 10 ml iskald 50 mM trisbuffer pH 7,7 (ved 25 °C). Sentrifugeglasset anvendt i dette trinnet har blitt renset ved sonikering i 10 min i etanol. Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20 000 g i 10 min, ved 4 °C, med rehomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den ferdige pelleten homogeniseres i 250 vol (w/v) iskald buffer.

Inkubasjonsrør (96 dypbrønnstiterplate) holdt på is mottar 50 ml [^{3}H]-ketanserin (sluttkonsentrasjon 0,5 nM).

Bindingseksperimentet initieres ved tilsetting av 1000 ml vevssuspensjon (sluttvevsinnhold tilsvarer 4 mg opprinnelig vev) og ved å plassere 96 dypbrønnstiterplaten i et 37 °C vannbad. Alle tester blir gjort i triplikater.

Etter inkubering i 30 min filtreres prøvene på en Brandel-høster under vakuum (0,06 atm (18 tommer Hg) gjennom formet filtermatte B (13 mm).
Titerplate og filter vaskes 2 x 10 sek. Strømning 50 l/h med iskald buffer.

Den formede filtermatten med vibrert merket vev tørkes i 1 time ved 110 °C og plasseres deretter i en prøvebag med Meltilex B/HS 14,5 g og smeltes sammen på T-tray varmeforsegleren. Radioaktivitet bestemmes ved å telle i 1205 beta-plate scintillasjonstelleren (Wallac).

Spesifikk binding oppnås ved å trekke fra den ikke-spesifikke bindingen i nærvær av 1 mM mianserin.

For bestemmelse av inhiberingen av binding anvendes fem konsentrasjoner av legemidler som dekker 3 dekader.

IC_{50}-verdien bestemmes som konsentrasjonen ved hvilken bindingen er 50% av den totale bindingen i kontrollprøver minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1 mM mianserin.

[^{3}H]-ketanserin = (etylen-^{3}H)-ketanserinhydroklorid fra New England Nuclear, spesifikk aktivitet 60-80 Ci/mmol.

Inhibisjon av [^{3}H]-Spiperonbinding til dopamin D_2-reseptorer i rotte corpus striatum *in vitro*

Ved denne fremgangsmåten bestemmes inhibisjonen av legemidler av bindingen av [^{3}H]-spiperon (=[^{3}H]-spiroperidol) (0,5 nM) til dopamin D-2-reseptorer i membraner fra rotte corpus striatum in vitro. Fremgangsmåte og resultater i Hyttel, *J. Acta. Pharmacol. Toxicol.* 1986, 59, 387. Dette er en test for dopamin D_2-reseptorbindingsaffinitet in vitro.

Fremgangsmåte

Hann-Wistar (Mol:Wistar) rotter (125-250g) avlives og striatalvev dissekeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek) i 10 ml iskald 50 mM K-fosfatbuffer pH 7,4 (ved 25°C). Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20 000 g i 10 min ved 4 °C med rehomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den ferdige pelleten homogeniseres ved 1300 vol (w/v) iskald buffer.

Inkuberingstuber holdt på is i triplikat mottar 100 µl legemiddeloppløsning i vann (eller vann for total binding) og 4000 µl vevssuspensjon (ferdig vevsinnhold tilsvarer 3,08 mg opprinnelig vev). Bindingseksperimentet initieres ved tilsetting av 100 µl [^{3}H]-spiperon (sluttkonsentrasjon 0,5 nM) og ved å plassere rørene i et 37 °C vannbad. Etter inkubering i 10 min filtreres prøvene under vakuum (0-50 mBar) gjennom Whatman GF/F-filtre (25 mm). Rørene renses med 5 ml iskald buffer som deretter tømmes på filtrene. Deretter vaskes filtrene med 2 x 5 ml buffer. Filtrene plasseres i telleflasker og 4 ml passende scintillerings-fluid (for eksempel Picoflour™15) tilsettes. Etter risting i 1 time og lagring i 2 timer i mørket, bestemmes radio-aktivitetsinnholdet ved væskescintillasjonstelling. Spesifikk binding oppnås ved å trekke fra den ikke-spesifikke binding i nærvær av 10 µM 6,7-ADTN.

For bestemmelse av inhiberingen av binding anvendes fem konsentrasjoner av legemidler som dekker 3 størrelsesordner.

IC_{50}-verdien bestemmes som konsentrasjonen ved hvilken bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøver minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av 10 µM 6,7-ADTN.

[^{3}H]-spiperon = [fenyl-4-^{3}H]-spiperon fra Amersham International plc. England, spesifikk aktivitet 15-25 Ci/mmol.

Resultatene oppnådd er presentert i tabell 1 under:

Tabell 1

IC_{50}-verdier i nM			
Forbindelse	**α_1**	**D_2**	**5-HT_{2A}**
Sertindol	3,4	4,1	0,39
Prazosin	0,36	11000	3300
7b	5,4	170	18
7c	1,3	180	50
7d	0,53	35	80
9	0,49	180	84

IC_{50}-verdiene for forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, en nært beslektet forbindelse, sertindol, og en velkjent α_1-antagonist, prazosin er presentert i tabell 1. Det er svært tydelig at forbindelsene ifølge oppfinnelsen har høy affinitet for α_1-adrenoreseptorer.

Spesielt er det svært tydelig at sammenlignet med den nært beslektede forbindelsen sertindol, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen svært selektive for α_1-adrenoreseptoren.

Farmasøytiske sammensetninger

De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse eller de som blir fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres på enhver passende måte, for eksempel oralt i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper, etc., eller parenteralt i form av injeksjonsoppløsninger. For å fremstille slike sammensetninger kan velkjent fremgangsmåter i faget anvendes, og alle farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienter, eller andre additiver som normalt anvendes i faget kan anvendes.

Passende administreres forbindelsene ifølge oppfinnelsen i enhetsdoseringsform inneholdende forbindelsene i en mengde på omkring 0,01 til 100 mg.

Den totale daglige dosen er vanligvis i området på omkring 0,05 - 500 mg, og mest foretrukket omkring 0,1 til 50 mg av den aktive forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Formuleringseksempler

De farmasøytiske formuleringer ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter i faget.

For eksempel kan tabletter fremstilles ved å blande den aktive ingrediensen med vanlige hjelpestoffer og/eller fortynningsmidler og deretter komprimere blandingen i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Eksempler på hjelpestoffer eller fortynningsmidler omfatter: maisstivelse, potetstivelse, talkum, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier, og lignende. Alle andre hjelpestoffer eller additiver vanligvis anvendt for slike formål slik som fargestoffer, smaksstoffer, konserveringsmidler, etc. kan anvendes forutsatt at de er kompatible med de aktive ingrediensene.

Løsninger for injeksjoner kan fremstilles ved å løse opp den aktive ingrediensen og mulige additiver i en del av løsningsmidlet for injeksjon, foretrukket sterilt vann, justere løsningen til ønsket volum, sterilisering av oppløsningen og fylling i passende ampuller eller flasker. Ethvert passende additiv som konvensjonelt anvendes innen faget kan tilsettes, slik som tonisitetsmidler, konserveringsmidler, antioksidanter, etc.

Typiske eksempler på oppskrifter for formuleringen av oppfinnelsen er som følger:

1) Tabletter inneholdende 5,0 mg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen beregnes som den frie base:

Forbindelse ifølge oppfinnelsen	5,0 mg
Laktose	60 mg
Maisstivelse	30 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	19,2 mg
Kroskarmellosenatrium type A	2,4 mg
Magnesiumstearat	0,84 mg

2) Tabletter inneholdende 0,5 mg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen beregnet som den frie base:

Forbindelse ifølge oppfinnelsen	0,5 mg
Laktose	46,9 mg
Maisstivelse	23,5 mg
Povidon	1,8 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	14,4 mg
Kroskarmellosenatrium type A	1,8 mg
Magnesiumstearat	0,63 mg

3) Sirup inneholdende per milliliter:

Forbindelse ifølge oppfinnelsen	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hydroksypropylcellulose	15 mg
Glyserol	50 mg
Metylparaben	1 mg

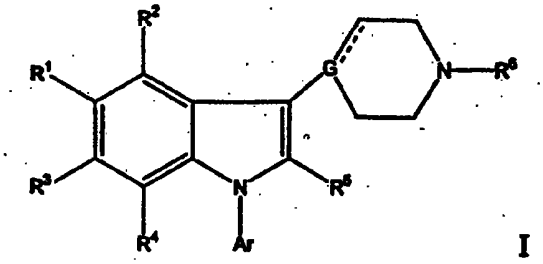
Propylparaben	0,1 mg
Etanol	0,005 mg
Smaksstoff	0,05 mg
Sakkarinnatrium	0,5 mg
Vann	ad 1 ml

4) Løsning for injeksjon inneholdende per milliliter:

Forbindelse ifølge oppfinnelsen	0,5 ml
Sorbitol	5,1 ml
Eddiksyre	0,05 mg
Sakkarinnatrium	0,5 mg
Vann	ad 1 ml

P a t e n t k r a v

1. 5-aminoalkyl- og 5-aminokarbonylsubstituerte indolderivater med den generelle formel



I

hvori

R^1 er $-CONR^{10}R^{11}$ eller $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{11}$,

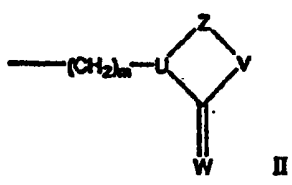
hvori R^{10} og R^{11} uavhengig velges fra hydrogen eller C_{1-6}-alkyl; n er 1 til 3;

G er C eller CH; den stiplede linjen betyr en binding når G er C, og den stiplede linjen betyr ingen binding når G er CH;

Ar er fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

R^2, R^3, R^4 og R^5 er hydrogen;

R^6 er valgt fra en gruppe med formelen II:



II

hvori m er et heltall fra 2 - 6;
W er O;
U er N;
Z er $-(CH_2)_p-$, hvor p er 2 eller 3;
V er NR^9, hvori R^9 er hydrogen;
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra: 1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-*N*-metyl-1*H*-indol-5-karboksamid;
N,N-dimetyl-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidinyl]-1*H*-indol-5-karboksamid;
1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon;
1-[2-[4-[5-dimetylaminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]etyl]-2-imidazolidinon;
1-[2-[4-[1-(4-fluorfenyl)-5-metylaminometyl-1*H*-indol-3-yl]1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon; eller
1-[2-[4-[5-aminometyl-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]etyl]-2-imidazolidinon;
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

3. Forbindelse ifølge kravene 1 til 2 som er radiomerket.

4. Forbindelse ifølge krav 3 som er radiomerket med $[^{11}C]$-metyl.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én forbindelse ifølge kravene 1 til 2 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav i kombinasjon med én eller flere farmasøytiske akseptable bærere eller fortynningsmidler.

6. Anvendelse av en forbindelse ifølge kravene 1 til 2 eller et syreaddisjonssalt derav for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en forstyrrelse eller sykdom som lar seg påvirke av antagonisme av α_1-adrenoreseptorer så som psykose, mani, bening prostatisk hyperplasi,

hypertensjon og hjertearytmier og reduksjon av intraokulært trykk.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av en radiomerket forbindelse med formel I,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse ifølge kravene 1 - 2 merkes ved anvendelse av radiomerkede forløpere innbefattende ^{11}C-merkede forløpere.

8. Anvendelse av radiomerkede forbindelser ifølge krav 3 i biologiske analyser og i PET- og SPECT-studier.