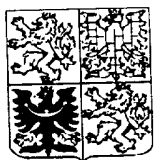


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **664-94**

(22) Přihlášeno: **19. 07. 93**

(30) Právo přednosti:
28. 07. 92 GB 92/9216009

(40) Zveřejněno: **15. 12. 94**
(Věstník č. 12/94)

(47) Uděleno: **27. 06. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 08. 97**
(Věstník č. 8/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP93/01901**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/02460**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 209/16

C 07 D 401/12

C 07 D 403/12

C 07 D 413/12

A 61 K 31/395

(73) Majitel patentu:

Laboratorios Almirall SA., Barcelona, ES;

(72) Původce vynálezu:

Forner Dolors Fernández, Barcelona, ES;

Duran Carles Puig, Barcelona, ES;

Soto José Prieto, Barcelona, ES;

Noverola Armando Vega, Barcelona, ES;

Mauri Jacinto Moragues, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

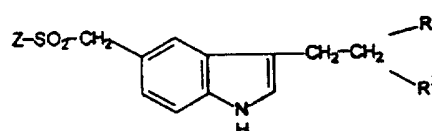
Společná advokátní kancelář Všeťčka a
partneři, Háfkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

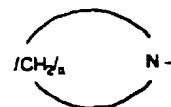
**Derivát indolu, způsob jeho přípravy a
farmaceutický prostředek, který ho
obsahuje**

(57) Anotace:

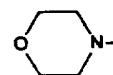
Derivát indolu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 H nebo C_1 -alkyl a Z kruh ze souboru, zahrnujícího skupinu obecného vzorce II, kde znamená n 4, 5 nebo 6, vzorce III, obecného vzorce IV, kde znamená R^3 H nebo C_1 -alkyl, R^4 C_1 -alkyl, methoxy, benzyl nebo skupinu R^5NHCO , kde znamená R^5 C_1 -alkyl, obecného vzorce V, kde znamená R^6 C_1 -alkyl, a jeho farmaceuticky vhodné soli se připravuje dekarboxylací odpovídající indolyl-2-karboxylové kyseliny. Používá se ve formě farmaceutických prostředků s výhodou pro orální nebo parenterální podávání pro ošetřování bolestí hlavy včetně migrény, poruch pohybu, stavu deprese a úzkosti.



(I)



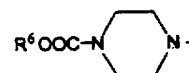
(II)



(III)



(IV)



(V)

Derivát indolu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahujeOblast techniky

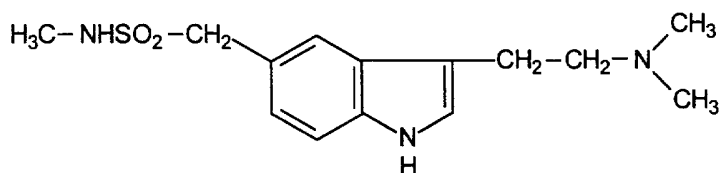
5

Vynález se týká nových derivátů indolu, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují a jsou vhodné pro použití v lékařství.

10 Dosavadní stav techniky

Mechanismus vzniku migrény není dosud znám, zjistilo se však, že široké nitrolební cévy jsou zduřelé v průběhu fáze bolení hlavy. Sloučeniny, jako například ergotamin a serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), působí na smršťování cév v krkavické cévní vrstvě agonistickým působením na "5-HT₁-podobné" receptory. Avšak skutečnost, že tyto sloučeniny nejsou selektivní, vede k nežádoucím a potenciálně nebezpečným vedlejším účinkům.

V britském patentovém spise číslo 2124210A a 2162532A se popisují nové sloučeniny proti migréně a zdá se, že mnohem selektivněji stimulují subpopulaci "5-HT₁-podobných" receptorů. Z těchto sloučenin je pro léčení migrény dostupný Sumatriptan vzorce

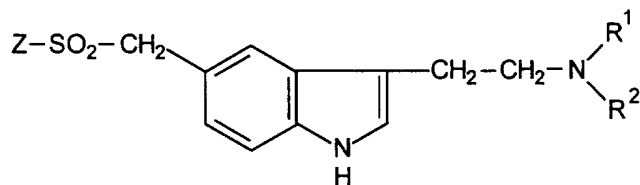


Tato sloučenina vykazuje vysokou afinitu pro 5-HT_{1D} receptor, velice důležitá je však také afinita pro 5-HT_{1A} receptor. Tato afinita pro 5-HT_{1A} receptor způsobuje hypotenzi působením centrálního nervového systému a má jiné vedlejší účinky.

Nyní se s překvapením zjistilo, že se zavedením dusíkového kruhu do methansulfonylové skupiny získají nové sloučeniny proti migréně, které mají větší afinitu pro 5-HT_{1D} receptor než pro 5-HT_{1A} receptor, a proto také méně vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

35 Podstatou vynálezu je derivát indolu obecného vzorce

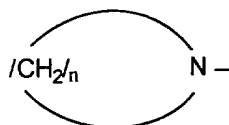


kde znamená

40

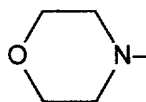
R¹ a R² atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z kruh ze souboru, zahrnujícího skupinu obecného vzorce II



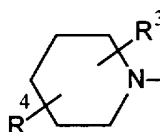
(II),

kde znamená n 4, 5 nebo 6,
vzorce III



5

obecného vzorce IV



(IV),

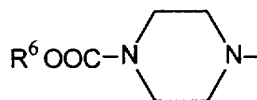
10

kde znamená

R^3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

15 R^4 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, methoxyskupinu, benzylovou skupinu nebo skupinu $R^5\text{NHCO}$,
kde znamená R^5 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

obecného vzorce V



20

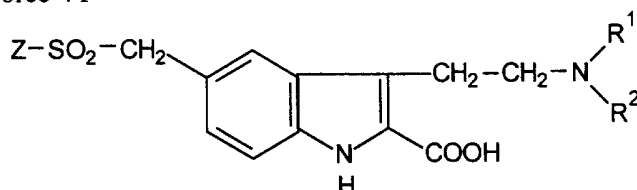
(V),

kde znamená R^6 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky vhodné soli.

25 Výrazem alkylová skupina ve významu symbolu R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se vždy myslí nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště s 1 až 4 atomy uhlíku, s přímým nebo s rozvětveným řetězcem.

30 Výhodnými jsou deriváty indolu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště s 1 až 4 atomy uhlíku a Z skupinu obecného vzorce II nebo V.

Derivát indolu obecného vzorce I se může připravovat tak, že se dekarboxyluje karboxylová kyselina obecného vzorce VI



35

kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam. Tato reakce se s výhodou provádí v prostředí inertního organického rozpouštědla, jako je například chinolin, tri-n-butylamin, N,N-

dimethylacetamid nebo pyridin, v přítomnosti měděného prášku, oxidu měďného, oxidu měďnatého nebo jiné sloučeniny mědi jakožto katalyzátoru, při teplotě 100 až 200 °C.

- 5 Meziprodukt obecného vzorce VI, používaný při přípravě derivátu indolu podle vynálezu, se připravuje o sobě známými způsoby, popsány i v literatuře (A. Gonzalez, Synth. Commun., 1991, 21, str. 669; B. A. Howell, J. Chem. Ed. 176, 1984; a H. Plieninger, Ber. 1950, 83, str. 268).

- 10 Derivát indolu podle vynálezu se může převádět o sobě známými způsoby na své adiční soli s kyselinami reakcí s kyselinami ve vhodných rozpouštědlech, jako jsou například aceton, alkoholy, dioxan nebo tetrahydrofuran. Vhodnými jsou adiční soli s kyselinami, odvozené od anorganických kyselin, jako například hydrochloridy a sulfáty.

Pro hodnocení účinnosti derivátů indolu podle vynálezu se používají následující testy:

- 15 Test se psi žílou

- Provádí se izometrické záznamy v podstatě způsobem, který popsal Humphrey a kol. (1988). Preparáty bočního okruhu cév "lateral saphenous vein ring" (o šířce 3 mm), odejmuté anestetizovanému psu beagle, se zavěsí s tahem 2 g ve 30 ml orgánové lázni, obsahující Krebs, 20 při teplotě 37 °C. Zkoušky se provádějí v přítomnosti 5-HT₂, H₁ a muskarinických antagonistů a jako kvantitativa se používá serotoninu 1 μM (Humphrey P. P. A, Feniuk W., Perren M. J., Connor H. E., Oxford A. W., Coates I. H. a Butina D. 1988. "GR 43175, a selective agonist for the 5-HT₁ like receptor in dog isolated saphenous vein. Br. J. Pharmac. 94, 1123 až 1132)

- 25 Vázání na 5HT_{1D} receptory

- Provádějí se zkoušky způsobem, který v podstatě popsal Bruinvels a kol. Proměnlivá množství zkoušené drogy se přidávají do 0,25 ml konečného objemu reakční směsi, obsahující 100 μg telecího caudálního jadrového membránového proteinu, 100 mM (serotonin-5-0-karboxymethylglykol[¹²⁵J]tyrosinamid (¹²⁵J-GTI), 4 mM CaCl₂ a 50 mM Tris HCl pufr, při 30 hodnotě pH 7,4. Po inkubaci při teplotě 37 °C po dobu 30 minut se vzorky filtrují za sníženého tlaku za použití filtru ze skleněných vláken. Filtry se promyjí ledově chladným pufrům a vysuší se. Nespecifické vázání se definuje jakožto získané v přítomnosti 10 μM 5HT. Zadržená reaktivita se kvantifikuje za použití gama čítače. Konstruují se křivky posunu a vypočítává se koncentrace posunu 50 % radioligandu pro každou zkoušenou sloučeninu za použití nelineární regrese. Vypočtou se středy hodnot z alespoň tří různých zkoušek duplicitně prováděných (Bruinvels A. T., Lery H., Palacios J. M. a Hoyer D. "5-HT_{1D} binding sites in various species: similar pharmacological profile in dog, monkey, calf, guinea-pig and human brain membranes" Naunyn-Schmiedeberg s Arch. Pharmacol. - v tisku).

- 40 Vázání na 5HT_{1A} receptory

- Provádějí se zkoušky způsobem, který v podstatě popsal Gozlan a kol. (1983). Proměnlivá množství zkoušené drogy se přidávají do 1 ml konečného objemu reakční směsi, obsahující 45 100 μg krysího membránového proteinu hippocampu, 0,5 nM ³H-8-OH-DPAT, 4 mM CaCl₂, 0,1 % askorbovou kyselinu, 10 μM pargylinu a 50 mM Tris HCl pufru při hodnotě pH 7,4. Po inkubaci při teplotě 25 °C po dobu 30 minut se vzorky filtrují za sníženého tlaku za použití filtru ze skleněných vláken. Filtry se promyjí ledově chladným pufrům a vysuší se. Nespecifické vázání se definuje jakožto získané v přítomnosti 10 μM 5HT. Zadržená reaktivita se kvantifikuje 50 čítáním a hodnoty se posuzují stejně jako v případě zkoušky vázání 5HT_{1D}. (Gozlan H., El Mestikawy S., Pichat L., Glowinski J. a Hamon M. (1983) "Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: ³H-PAT", Nature 305, str. 140 až 142).

Výsledky těchto testů derivátů indolu podle vynálezu (viz následující příklady) a Sumatriptanu pro srovnání jsou uvedeny v tabulce I.

5 Tabulka I

Výsledky různých farmakologických testů.

	Psí čelní žíla pD ₂	1251-GTI	Vázání IC ₅₀ nM 3H-8-OH-DPAT	5HT _{1A} /5HT _{1D}
Sumatriptan	6,06 ± 0,01	10,4 ± 1,0	460 ± 67,0	44,2
1	6,06 ± 0,03	10,7 ± 0,4	825 ± 69,0	77,1
2	5,92 ± 0,10	6,9 ± 0,4	340 ± 0,5	49,3
11	6,47 ± 0,03	3,2 ± 0,3	850 ± 40,0	265,6

- 10 Z těchto výsledků je zřejmé, že nové deriváty indolu podle vynálezu vykazují selektivitu vazání pro 5-HT_{1D} receptory a vasokonstrikční schopnost, zprostředkovanou agonismem 5-HT_{1D} receptorů. Podle těchto výsledků mají deriváty indolu podle vynálezu potenciální význam pro ošetřování nebo prevenci migrény a jiných bolestí hlavy, spojených s vaskulárními poruchami (jako jsou například bolesti hlavy a chronické paroxysmální hemikrania) podáváním látek nebo
15 jejich vysazením a pro ošetřování nebo prevenci bolesti tensionální cephalia, pohybových poruch, stavu deprese a úzkosti.

- Vynález se tedy týká derivátu indolu obecného vzorce I a jeho farmaceuticky vhodných solí a farmaceutických prostředků, které takové deriváty indolu obecného vzorce I a jejich
20 farmaceuticky vhodné soli obsahují a které jsou vhodné pro ošetřování nebo léčení lidí.

- Deriváty indolu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli a farmaceutické prostředky, které takové deriváty indolu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli obsahují, se mohou používat pro ošetřování lidí, přičemž se jim podává v případě nutnosti takové
25 terapie účinné množství těchto derivátů indolu obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí.

- Vynález se tedy také týká farmaceutických prostředků, které obsahují jakožto účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl spolu
30 s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem. Účinná látka může být obsažena ve hmotnostním množství 0,001 až 99 %, s výhodou 0,01 až 90 %, vztaheno na hmotnost farmaceutického prostředku jako celku, v závislosti na povaze prostředku a na tom, zdali se před použitím dále ředí. S výhodou se připravují farmaceutické prostředky, vhodné pro orální, místní, perkutánní nebo parenterální podávání.

- 35 Farmaceuticky vhodné nosiče nebo ředidla se mísí s účinnou látkou nebo s jejími solemi za získání farmaceutického prostředku podle vynálezu o sobě známými způsoby, přičemž používané excipienty závisí například na záměrném způsobu podávání farmaceutického prostředku. Farmaceutické prostředky podle vynálezu se s výhodou formulují pro parenterální a perorální podávání. V takovém případě farmaceutický prostředek pro perorální podávání může mít formu tablet, kapslí nebo tekutých prostředků, jako jsou směsi, elixíry, sirupy nebo suspenze, které obsahují vždy alespoň jeden derivát indolu podle vynálezu. Takové farmaceutické prostředky se mohou připravovat o sobě známými způsoby.

- 45 Jakožto ředidla, kterých se může používat pro přípravu farmaceutických prostředků podle vynálezu, se uvádějí kapalná a pevná ředidla, která jsou kompatibilní s účinnou látkou, popřípadě

spolu s barvicími nebo chuťovými přísadami. Tablety nebo kapsle obsahují zpravidla 1 až 200 mg účinné látky nebo ekvivalentní množství její soli.

5 Kapalně farmaceutické prostředky pro perorální podávání mohou být ve formě roztoků nebo suspenzí. Roztoky mohou být vodnými roztoky rozpustné soli nebo jiného derivátu účinné látky spolu například se sacharózou a mohou mít formu sirupu. Suspenze mohou obsahovat nerozpustnou účinnou látku podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl spolu s vodou a suspenzačním činidlem nebo ochucovacím činidlem.

10 Farmaceutické prostředky pro parenterální podání se mohou připravovat z rozpustných solí derivátu indolu, nebo mohou být vysušeny vymražením a rozpouštějí se ve vodě nebo ve vhodné injekční kapalině pro parenterální podávání.

Účinnou dávkou je zpravidla 10 až 600 mg účinné látky na den.

15 Následující příklady praktického provedení blíže objasňují způsob přípravy derivátů indolu obecného vzorce I podle vynálezu, nijak však vynález neomezuje.

20 Příklad provedení vynálezu

Příklad 1

25 Do roztoku předem vysušeného 1-[[2-karboxy-3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]pyrrolidinu (1,6 g, 0,0442 mol) v bezvodém chinolinu (75 ml) se v prostředí dusíku přidá oxid měďný (160 mg, 0,0011 mol). Reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě 190 °C po dobu 15 minut, míchá se při teplotě místnosti a vlije se do směsi 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a ethylacetátu (50 ml), protřepe se a dekantuje se. Vodný roztok se promyje několikrát
30 ethylacetátem, přidává se pevný hydrogenuhličitan sodný až do dosažení hodnoty pH 7,8 a promyje se n-hexanem k vymytí chinolinu. Vodný roztok se pak alkalizuje pevným uhličitanem draselným a extrahuje se ethylacetátem. Organický roztok se vysuší (síranem sodným), rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku až do získání tmavého oleje (1,3 g, výtěžek 92 % teorie). Tento produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití silikagelu a systému methylenchlorid: ethanol: hydroxid amonný (60 : 8 : 1) jakožto elučního činidla, čímž se získá
35 (0,8 g) 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]pyrrolidin ve formě bílé pěny.

Do roztoku získaného 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]pyrrolidinu (0,8 g) v acetonu (30 ml) se přidá několik kapek chlorovodíkem nasyceného roztoku dioxanu.
40 Vysrážená pevná látka se oddělí filtrací, promyje se acetonem a vysuší se, čímž se získá 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]pyrrolidinhydrochlorid (0,75 g) o teplotě tání 218 až 220 °C.

45 Další deriváty indolu podle vynálezu obecného vzorce I jsou uvedeny v tabulce II, přičemž se připravují způsobem podle příkladu 1, avšak za použití vhodně substituovaných reakčních složek obecného vzorce VI. (T. t. znamená teplotu tání, d znamená "za rozkladu").

Tabulka II

Sloučenina číslo	R^1, R^2	Z	Derivát	T. t.
1	$R^1 = R^2 = CH_3$	II, $n=4$	HCl	218-220
2	$R^1 = R^2 = CH_3$	II, $n=5$	HCl	225-227(d)
3	$R^1 = R^2 = CH_3$	II, $n=6$	hydrogensukcinát	127-130(d)
4	$R^1 = H, R^2 = CH_3$	II, $n=4$	HCl	177-178
5	$R^1 = R^2 = CH_3$	III	HCl	231-232(d)
6	$R^1 = R^2 = CH_3$	IV, $R^3 = H$ $R^4 = 4-CH_3$	hydrogensukcinát	151-153
7	$R^1 = R^2 = CH_3$	IV, $R^3 =$ $R^4 = 4-CH_3$	hydrogensukcinát	170-172
8	$R^1 = R^2 = CH_3$	IV, $R^3 = H$ $R^4 = 4-OCH_3$	hydrogensukcinát	143-145
9	$R^1 = R^2 = CH_3$	IV, $R^3 = H$ $R^4 = \text{benzyl}$	HCl	225-227
10	$R_1 = R_2 = CH_3$	IV, $R^3 = H$ $R^4 = H_3CNHCO$	zásada	161-163
11	$R_1 = R_2 = CH_3$	V, $R^6 = C_2H_5$	zásada	170-171

5 Příklad 2

Připraví se 20000 ampulí, obsahujících vždy 10 mg 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]piperidinhydrochloridu (jakožto účinnou látku) o následujícím složení:

10	účinná látka	200 g
	chlorid sodný	200 g
	voda pro vstřikování kvality q. s.	60 litrů

- 15 Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí ve 40 litrech vody, vedou se filtrem, zadržujícím bakterie, a plní se za sterilních podmínek do skleněných ampulí o obsahu 2 ml o sobě známým způsobem.

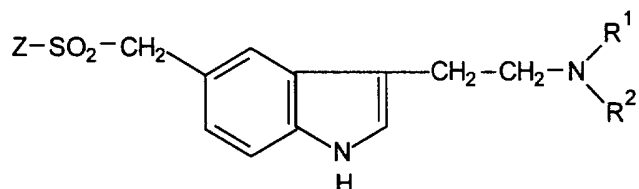
20 Průmyslová využitelnost

Derivát indolu a jeho farmaceuticky vhodné soli, použitelný pro ošetřování migrény a podobných stavů, se připravuje dekarboxylací odpovídající indolyl-2-karboxylové kyseliny. Používá se ve formě farmaceutických prostředků s výhodou pro orální nebo parenterální podávání.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Derivát indolu obecného vzorce I



(I),

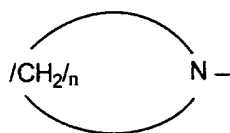
10

kde znamená

 R^1 a R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

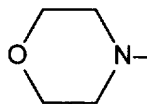
15

Z kruh ze souboru, zahrnujícího skupinu obecného vzorce II



(II),

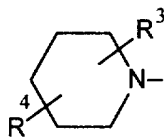
20

kde n znamená 4, 5 nebo 6,
vzorce III

(III),

25

obecného vzorce IV



(IV),

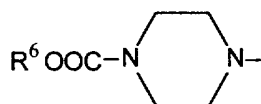
30

kde znamená

 R^3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

35

 R^4 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, methoxyskupinu, benzylovou skupinu nebo skupinu $R^5\text{NHCO}$,kde znamená R^5 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a
obecného vzorce V



(V),

kde znamená R^6 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky vhodné soli.

5

2. Derivát indolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , které jsou stejné nebo různé, znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^4 , R^5 , R^6 znamenají na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

10

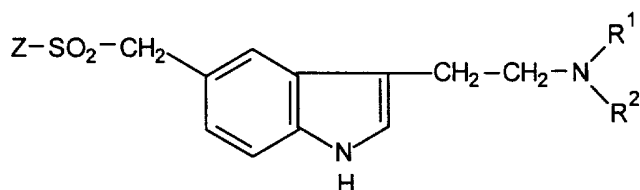
3. Derivát indolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , které jsou stejné nebo různé, znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Z skupinu obecného vzorce II.

15

4. Derivát indolu podle nároku 1, kterým je 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]pyrrolidin, 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]piperidin, nebo 1-[[3-(2-dimethylaminoethyl)-5-indolyl]methansulfonyl]-4-ethoxykarbonylpiperazin nebo jejich hydrochloridová sůl.

20

5. Způsob přípravy derivátu indolu obecného vzorce I

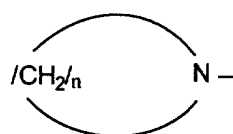


kde znamená

R^1 a R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

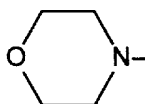
25

Z kruh ze souboru, zahrnujícího skupinu obecného vzorce II



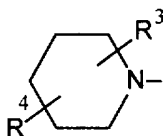
(II),

30 kde n znamená 4, 5 nebo 6, vzorce III



(III),

obecného vzorce IV



35

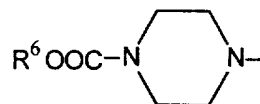
kde znamená

(IV),

R^3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

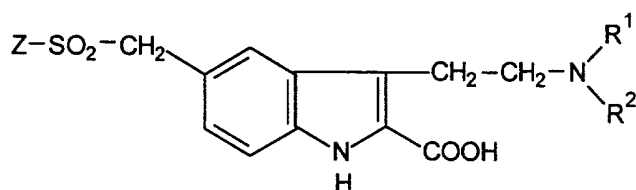
R^4 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, methoxyskupinu, benzylovou skupinu nebo skupinu $R^5\text{NHCO}$,

kde znamená R^5 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a obecného vzorce V



(V),

kde znamená R^6 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se dekarboxyluje karboxylová kyselina obecného vzorce VI



(VI),

kde Z, R^1 a R^2 mají shora uvedený význam.

6. Farmaceutický prostředek pro ošetřování bolestí hlavy včetně migrény, poruch pohybu, stavu deprese a úzkosti, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 4 spolu s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem.

7. Použití derivátu indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 4 pro výrobu farmaceutického prostředku pro ošetřování bolestí hlavy včetně migrény, poruch pohybu, stavu deprese a úzkosti.

Konec dokumentu
