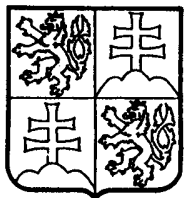


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 12.08.91

(32) 13.08.90

(31) 90/566724

(33) US

(40) 18.03.92

(21) 02490-91.C

(13) A3

5(51) C 07 D 401/06,
401/14,
A 61 K 31/44,
31/40
//(C 07 D 401/06,
213:36,
213:60,
209:42)

(71) HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville, New Jersey, US

(72) Effland Richard Charles, Bridgewater, New Jersey, US
Davis Larry, Sergeantsville, New Jersey, US
Olsen Gordon E., Somerset, New Jersey, US

(54) Karbamoyl-1-/pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny
a příbuzné analogy, způsob jejich přípravy a
farmaceutické kompozice obsahující tyto sloučeniny

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl /nižší alkylovou/ skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovouskupinu, R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu, R_3 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R_4 znamená nižší alkylovou skupinu, aryl /nižší alkylovou/ skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroaryl /nižší alkylovou/ skupinu nebo skupinu obecného vzorce V, nebo NR_5R_4 dohromady tvoří skupiny vzorců VI až X, kde R_5 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, R_6 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aryl /nižší alkylovou/ skupinu, formylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu nebo aryl /nižší alkanoylovou/ skupinu a X a Y nezávisle znamenají atom vodíku, nitro-skupinu, aminovou skupinu, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a případně jejich geometrické a optické isomery a racemické směsi. Sloučeniny jsou použitelné při léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, například při léčení Alzheimerovy nemoci.

Karbamoyl-1-/pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice obsahující tyto sloučeniny

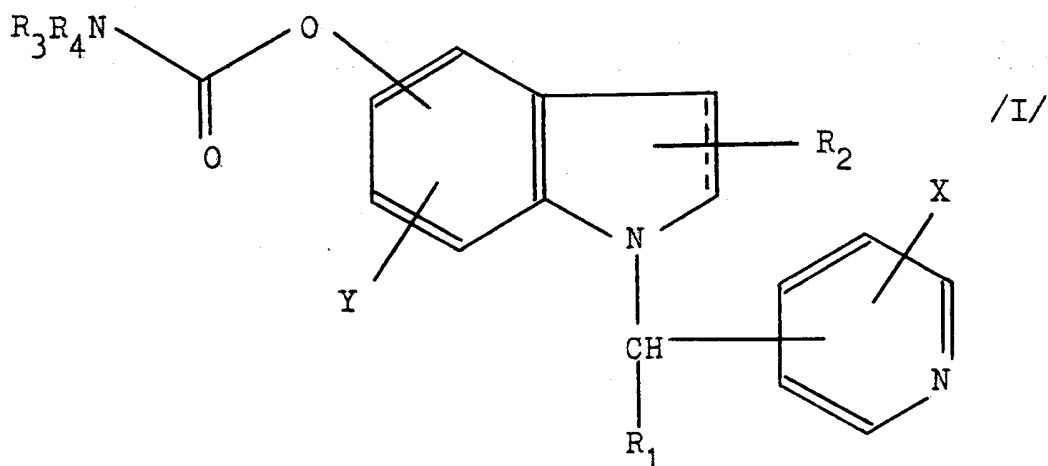
Oblast techniky

Pril.	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	Číslo 12. VIII 91	037322
-------	----------------------------------	----------------------	--------

Vynález se týká karbamoyl-1-/pyridinylalkyl/-1H-indolů, indolinů a příbuzných analogů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou karbamoyl-1-/pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy obecného vzorce I

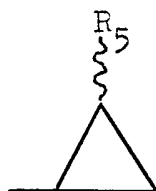


ve kterém

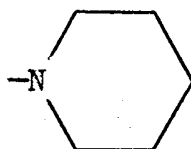
R_1

znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu,

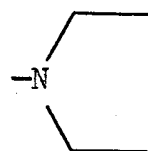
- R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu,
- R_3 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,
- R_4 znamená nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaryl-/nižší alkylovou/ skupinu, skupinu



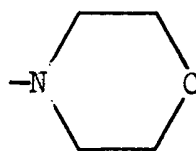
nebo NR_3R_4 dohromady tvoří



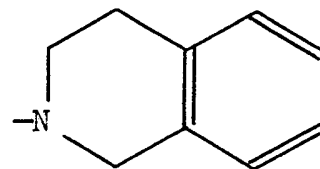
,



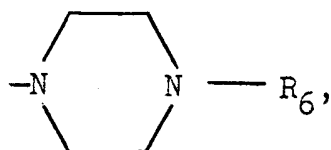
,



,



nebo



kde R_5 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,

R_6 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aryl-/nižší alkylovou/ skupinu, formylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu nebo aryl/nižší alkanoylovou/ skupinu, a

X a Y nezávisle znamenají atom vodíku, nitro-skupinu, aminovou skupinu, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a jejich případné geometrické a optické isomery a racemické směsi.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, například při léčení Alzheimerovy nemoci.

Prerušovaná čára v obecném vzorci I znamená případnou dvojnou vazbu. V případě, že je tato dvojná vazba přítomná, potom sloučeniny obecného vzorce I jsou indoly.

V celém popisu a připojených patentových nárocích daný chemický vzorec nebo daný chemický název zahrnuje všechny geometrické a optické isomery a racemické směsi, pokud tyto isomery a směsi existují.

Pokud není uvedeno jinak, mají v celém popisu a připojených patentových nárocích dále uvedené výrazy následující významy.

Výraz "nižší alkylová skupina" znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou sku-

pinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, neopentylovou skupinu a n-hexylovou skupinu.

Výraz "cykloalkylová skupina" znamená monovalenční substituent tvořený nasycenou uhlovodíkovou skupinou mající alespoň jeden karbocyklický kruh s 3 až 8 atomy uhlíku, například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu a cykloheptylovou skupinu.

Výraz "arylová skupina" znamená fenylovou skupinu případně monosubstituovanou nebo disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

Výraz "heteroarylová skupina" znamená furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridinylovou skupinu.

Výraz "alkanoylová skupina" znamená skupiny obecného vzorce
$$\text{RC}-\overset{\text{O}}{\parallel}$$
, kde R znamená alkylovou skupinu, například acetylovou skupinu.

Výraz "alkenylová skupina" znamená acyklickou uhlovodíkovou skupinu s jednou dvojnou vazbou obecného vzorce C_nH_{2n} , například ethylenovou skupinu nebo butylenovou skupinu.

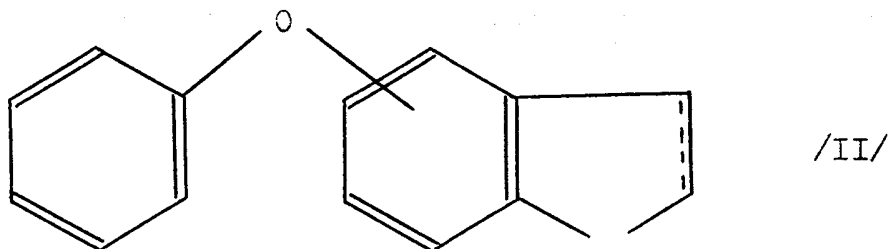
Výraz "alkinylová skupina" znamená acyklickou uhlovodíkovou skupinu s jednou trojnou vazbou obecného vzorce $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$, například acetylenovou skupinu nebo butinovou skupinu.

Výraz "halogen" znamená prvek ze skupiny halogenů zahrnující fluor, chlor, brom a jod.

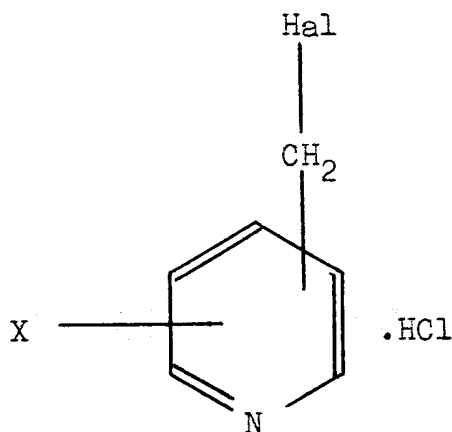
Sloučeniny podle vynálezu se připraví následujícím

způsobem. Pokud není uvedeno jinak mají obecné substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X a Y výše uvedený význam.

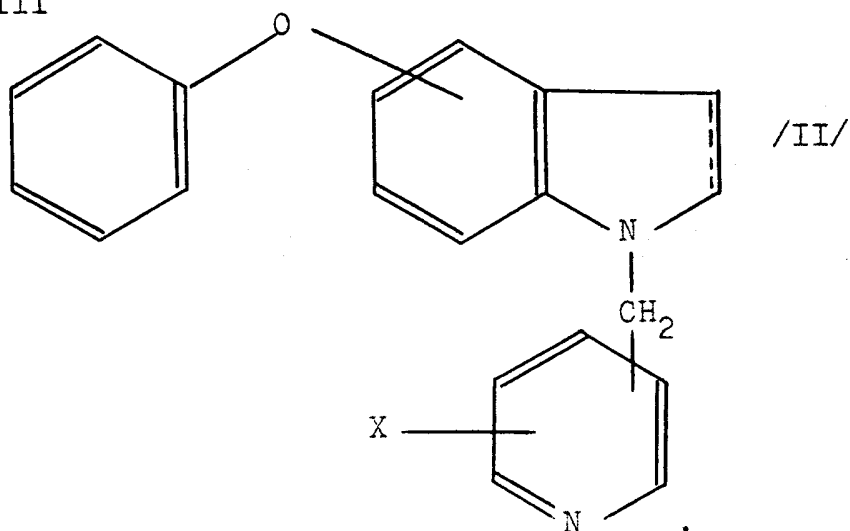
Sloučenina obecného vzorce II



se uvede v reakci s halogenalkylpyridinem ve formě hydrochloridu obecného vzorce

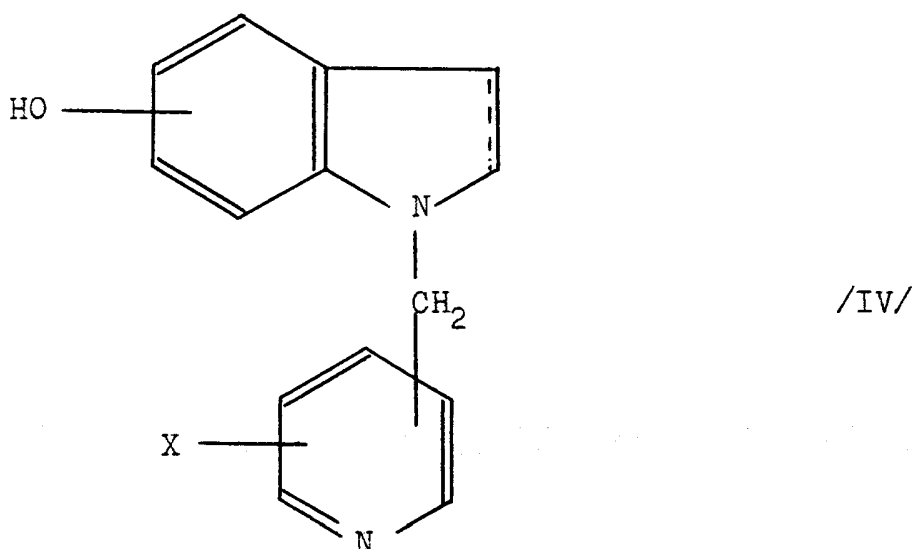


ve kterém Hal znamená halogen, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



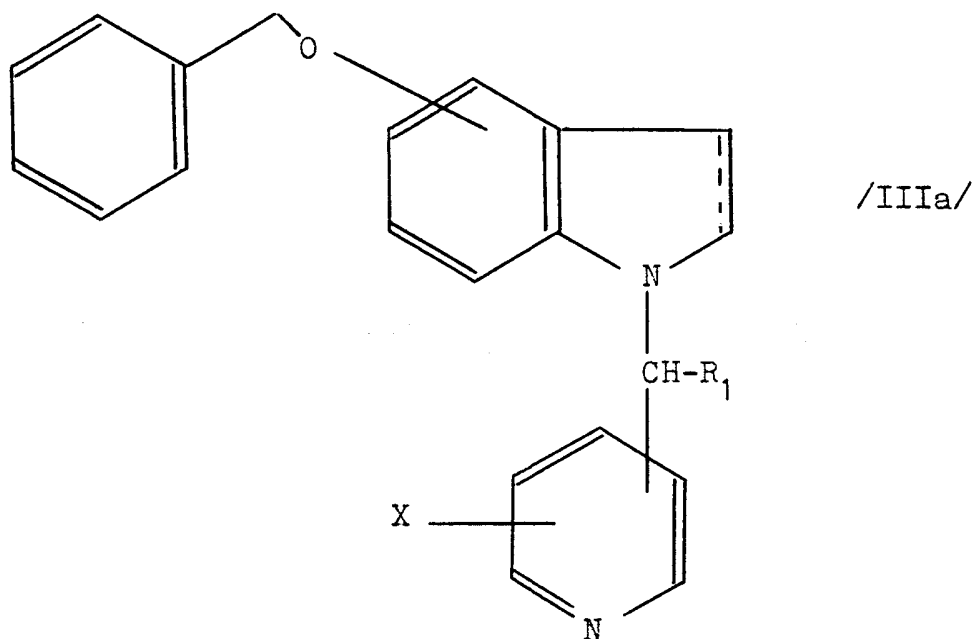
Tato reakce se typicky provádí v přítomnosti báze, jakou je hydroxid draselný, a v rozpouštědle, jakým je dimethylsulfoxid nebo dimethylformamid, při teplotě okolí po dobu 1 až 20 hodin. Sloučenina obecného vzorce III je buď komerčně dostupná nebo může být připravena ze známých sloučenin známými postupy.

Sloučenina obecného vzorce III se hydrogenuje rutiním způsobem, například za použití katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu pod vodíkovou atmosférou, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



Katalyzátor na bázi ušlechtilého kovu se zvolí ze skupiny zahrnující paladium nebo platinu na uhlí. Tato hydrogenační reakce se typicky provádí při teplotě asi 20 až 70 °C po dobu 1 až 20 hodin.

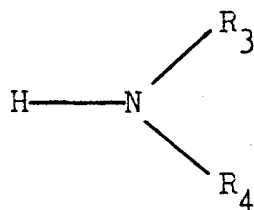
Alternativně se za účelem přípravy sloučenin, ve kterých R_1 neznamená atom vodíku, uvede v reakci sloučenina obecného vzorce III s n-butyllithiem a halogenidem obecného vzorce R_1 -Hal, kde R_1 má výše uvedený význam a Hal znamená chlor nebo brom, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



Tato reakce se typicky provádí v tetrahydrofuranu nebo etheru při teplotě -80 až 0°C po dobu 1 až 6 hodin.

Sloučenina obecného vzorce IIIa se následně hydrogenuje stejným způsobem, jako to již bylo popsáno v předcházejícím textu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R_1 neznamená vodík.

Sloučenina obecného vzorce IV se uvede v reakci s isokyanátem obecného vzorce $R_4\text{-N=C=O}$ v přítomnosti báze, jakou je uhličitán draselný, ve vhodném rozpouštědle, jakým je tetrahydrofuran, při teplotě asi 15 až 50°C po dobu 1 až 50 hodin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Alternativně se může sloučenina obecného vzorce IV uvést v reakci s karbonyldiimidazolem a aminem obecného vzorce



přičemž se rutinním způsobem získá sloučenina obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou použitelné při léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, jako například při léčení Alzheimerovy nemoci. Použitelnost sloučenin podle vynálezu k tomuto účelu je prokázána schopností těchto sloučenin inhibovat enzym acetylcholinesterázu a tím zvýšit hladinu acetylcholinu v mozku.

Cholinesterázový inhibiční test

Cholinesterázy se nachází v celém těle; lze je nalézt jak v mozku, tak i v séru. Avšak pouze mozková acetylcholinesteráza /AChE/ má vztah k centrální cholinergické inervaci. Předpokládá se, že oslabením právě této inervace trpí pacienti s Alzheimerovou nemocí. Dále popsanou metodou byla stanovena in vitro inhibice acetylcholinesterázové aktivity v krysím mozkovém žíhaném tělísku /striatum/.

Inhibice aktivity acetylcholinesterázy in vitro v krysím žíhaném tělísku

Acetylcholinesteráza /AChE/, která bývá někdy označována jako pravá nebo specifická cholinesteráza, se nachází v nervových buňkách, skeletových svalech, hladkých svalech, různých žlázách a červených krvinkách. Acetylcholinesteráza může být odlišena od ostatních cholinesteráz substrátovou a inhibiční specifičností a regionální distribucí. Její distribuce v mozku je v korelaci s cholinergickou inervací, přičemž subfrakcionace ukazuje, že je jí nejvíce obsaženo v nervových zakončeních.

Je obecně uznávaným názorem, že fyziologická úloha acetylcholinesterázy spočívá v rychlé hydrolýze a inaktivaci acetylcholinu. Inhibitory acetylcholinesterázy vykazují výrazný účinek v cholinergických inervovaných efekto-rech a proto byly terapeuticky použity při léčení glaukomu,

myastenie gravis a ochrnutí střeva. Nedávné studie navrhují, aby inhibitory acetylcholinesterázy byly rovněž použity při léčení Alzheimerovy demence.

Pro vyhodnocení anticholinesterázové účinnosti sloučenin podle vynálezu byla použita níže popsaná metoda, která je modifikací metody popsané Ellman-em a kol. v Biochem. Pharmacol. 7, 88 /1961/.

Metodika:

A/ Činidla

- 1/ 0,05 M fosfátový pufr, pH 7,2
 - a/ 6,85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilované vody,
 - b/ 13,40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilované vody,
 - c/ přidat a/ k b/ k dosažení pH 7,2,
 - d/ zředit 1:10;
- 2/ substrát v pufru
 - a/ 198 mg acetylthiocholinchloridu /10 nM/,
 - b/ doplnit do 100 ml 0,05 M fosfátovým pufrem pH 7,2 /činidlo 1/;
- 3/ DTNB v pufru
 - a/ 19,8 mg kyseliny 5,5-dithiobisnitrobenzoové /DTNB/ /0,5 mM/,
 - b/ doplnit do 100 ml 0,05 M fosfátovým pufrem pH 7,2 /činidlo 1/;
- 4/ připraví se 2 nM zásobní roztok testované sloučeniny ve vhodném rozpouštědle a doplní se na daný objem 0,5 nM DTNB /činidlo 3/. Testované sloučeniny

se sériově zředí /1:10/ tak, aby finální koncentrace /v kyvetě/ byla 10^{-4} M, načež se testuje jejich účinnost. Jsou-li účinné, potom se z inhibiční aktivity následných koncentrací stanoví jejich hodnoty IC_{50} .

B/ Příprava tkáně

Krysím samečkům Wistar se oddělí hlava, vyjme mozek a z něj se izolují žíhaná tělíska mozková, která se zváží a homogenizují v 19 objemech /přibližně 7 mg proteinu/ml/ 0,05 M fosfátového pufru pH 7,2 za použití Potter-Elvehjemova homogenizátoru. 25 mikrolitrový alikvot tohoto homogenizátu se přidá k 1 ml vehikula nebo k 1 ml roztokům různých koncentrací testované sloučeniny a směs se předinkubuje po dobu 10 minut při teplotě 37 °C.

C/ Test

Enzymatická aktivita se měří spektrofotometrem Beckman DU-50. Tato metoda může být použita pro stanovení IC_{50} a pro měření kinetických konstant.

Činidla se do kyvet pro slepý a kontrolní pokus a pro testované sloučeniny přidají následovně:

slepý pokus:	0,8 ml fosfátový pufr/DTNB/ 0,8 ml fosfátový pufr/substrát
kontrolní pokus:	0,8 ml fosfátový pufr/DTNB/enzym 0,8 ml fosfátový pufr/substrát
testovaná sloučenina:	0,8 ml fosfátový pufr/DTNB/testovaná sloučenina/enzym 0,8 ml fosfátový pufr/substrát.

Pro každý sled pokusů se výsledky slepého pokusu, představující míru případné neenzymatické hydrolýzy substrátu, automaticky odečítají od výsledků dosažených při kontrolním pokusu a při pokusech s testovanými sloučeninami. Toto automatické odečítání může být provedeno pomocí vhodného počítačového programu, který rovněž vypočte rychlost změny absorbance pro každou kyvetu.

Stanovení IC₅₀:

Koncentrace substrátu 10 nM se po zředění 1:2 při stanovení změní na finální koncentraci 5 mM. Koncentrace DTNB 0,5 mM poskytne finální koncentraci 0,25 mM.

$$\text{Procentická inhibice } \%/ = \frac{\text{Směrnice kontrolního pokusu} - \text{Směrnice testované sloučeniny}}{\text{Směrnice kontrolního pokusu}} \times 100.$$

Výsledky tohoto testu pro dvě příkladné sloučeniny podle vynálezu a pro jednu referenční sloučeninu /physostigmin/ jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Inhibice aktivity mozkové acetylcholinesterázy

Sloučenina IC ₅₀ /μM/	Inhibiční koncentrace
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol- -5-ylmethylkarbamát	6,83

Tabulka /pokračování/

1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol- 5-ylfenylmethylkarbamát	12,48
physostigmin /referenční sloučenina/	0,006

Účinná množství sloučenin podle vynálezu mohou být podávána pacientovi některým ze známých způsobů, například perorálně ve formě kapslí nebo tablet, parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspensí a v některých případech intravenosně ve formě sterilních roztoků. I když jsou sloučeniny podle vynálezu účinné jako takové, mohou být formulovány a podány ve formě jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí a to vzhledem ke stabilitě, schopnosti krystalizace a zvýšené rozpustnosti těchto solí.

Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli zahrnují soli anorganických kyselin, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné a kyseliny chloristé, jakož i organických kyselin, například kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny octové, kyseliny jantarové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové a kyseliny šťavelové.

Účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány perorálně, například s inertním ředidlem nebo s jedlým nosičem. Tyto sloučeniny mohou být zapouzdřeny v želatinové kapsli nebo slisovány do tablet. Pro účely perorální terapeutické aplikace mohou být sloučeniny podle vynálezu smíšeny s obvyklými pomocnými látkami a použity ve formě tablet, pilulek, kapslí, elixírů, suspensí, sirupů, vaflí, žvýkacích gum a podobně. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,5 % účinné látky, přičemž toto množství účinné

látky se bude měnit podle daného typu formulace a zpravidla se bude pohybovat mezi 4 až asi 75 %, vztaženo na hmotnost dané dávkovací jednotky. Množství sloučeniny podle vynálezu přítomné v takové kompozici bude odpovídat požadovanému dávkování. Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu se připraví tak, že perorální dávkovací jednotka obsahuje mezi 1,0 a 390 mg účinné látky.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a obdobné galenické formy mohou rovněž obsahovat následující přísady: pojivo, jakým je například mikrokrystalická celulóza, tragantová guma nebo želatina; excipient, jakým je například škrob nebo laktosa; desintegrační činidlo, jakým je například kyselina alginová, Primogel, kukuřičný škrob; mazivo, jakým je například stearát hořečnatý nebo Sterotex; kluzný prostředek, jakým je například koloidní oxid křemičitý; a sladidlo, jakým je například sacharosa nebo sacharín, nebo aromatizační přísadu, jakou je silice máty peprné, methylsalicylát nebo pomerančová aromatizační přísada.

V případě, že jednotkovou dávkovací formou je kapsle, potom tato kapsle může kromě výše uvedených materiálů obsahovat také kapalný nosič, jakým je mastný olej.

Ostatní jednotkové dávkovací formy mohou obsahovat i další materiály, které modifikují fyzikální formu dávkovací jednotky, například materiály tvořící povlakové vrstvy. Tablety nebo pilulky mohou být takto ovrstveny cukrem, šelakem nebo jinými enterickými povlakovými činidly.

Sirup může vedle účinné sloučeniny nebo účinných sloučenin obsahovat také sacharosu jako sladidlo a některé konzervační přísady, barviva a aromatizační látky.

Materiály, které se používají pro přípravu uvedených kompozic, by měly být farmaceuticky čisté a v použitých

množstvích i netoxické.

Za účelem parenterálního terapeutického podání mohou být účinné sloučeniny podle vynálezu inkorporovány do roztoků nebo suspensí. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,1 % výše uvedené sloučeniny podle vynálezu, i když se množství účinné sloučeniny v těchto přípravcích může pohybovat od 0,5 do asi 30 %, vztaženo na hmotnost přípravku. Množství účinné sloučeniny v takových kompozicích je takové, aby se dosáhlo požadovaného dávkování. Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu se připraví tak, aby parenterální dávkovací jednotka obsahovala 0,5 až 100 mg účinné sloučeniny podle vynálezu.

Uvedené roztoky nebo suspence mohou rovněž obsahovat následující složky: sterilní ředidlo, jakým je například voda pro injekce, fyziologický roztok, stabilní oleje, polyethylenglykoly, glycerín, propylenglykol nebo jiná syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jakými jsou například benzylalkohol nebo methylparaben; antioxi-
dační přísady, jakými jsou například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelatizační činidla, jako například kyselinu ethylendiamintetraoctovou; pufrы, jakými jsou například acetáty, citrany a fosforečnany; a činidla pro nastavení tonicity, jakými jsou například chlorid sodný nebo dextrosa. Uvedené parenterální přípravky mohou být uzavřeny v ampulích, injekčních stříkačkách pro jedno použití nebo v lékovkách ze skla nebo plastických hmot.

Jako příklady sloučenin podle vynálezu lze uvést následující sloučeniny:

1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylbutylkarbamát,
1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylfenylmethylkarbamát,

1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
1- $\square$ 1-/4-pyridinybutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylfenylmethylkarbamát,
3-methyl-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
1- $\square$ 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl $\square$ 7-1H-indol-5-ylethylkarbamát,
1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-yldimethylkarbamát,
6-fluor-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylbutylkarbamát,
1- $\square$ 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl $\square$ 7-3-methyl-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
2,3-dihydro-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
2,3-dihydro-1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
2,3-dihydro-1- $\square$ 1-/3-fluor-4-pyridinyl/butyl $\square$ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát,
2,3-dihydro-1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-yldimethylkarbamát,
1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-yl-2-fenylcyklopropylkarbamát,
1- $\square$ 1-/4-pyridinylpropyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylcyklohexylkarbamát,
3-ethyl-1-/3-fluor-4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-yl-/4-fenylmethylpiperazinyl/karbamát,

1-[1-/4-pyridinylbutyl]-7-1H-indol-5-ylpiperidinylkarbamát,
1-[1-/3-fluor-4-pyridinylpropyl]-7-1H-indol-5-ylmorfolinylkarbamát,
2,3-dihydro-1-[1-/4-pyridinylpropyl]-7-1H-indol-5-ylcyklohexylkarbamát,
2,3-dihydro-1-[1-/4-pyridinylpropyl]-7-1H-indol-5-yl-2-fenylcyklopropylkarbamát,
2,3-dihydro-1-[1-/3-fluor-4-pyridinylpropyl]-7-1H-indol-5-ylpiperidinylkarbamát a
2,3-dihydro-6-fluor-1-/4-pyridinylbutyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů provedení, které však mají pouze ilustrační charakter a vlastní rozsah vynálezu, daný formulací patentových nároků, nikterak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-/4-Pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát

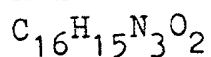
K roztoku 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-olu /2,4 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá rozemletý uhlíčitán draselný /1,5 g/ a potom ještě methylisokyanát /0,65 ml/. Po třech hodinách míchání při teplotě okolí se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá pevný produkt.

Výtěžek produktu: 3 gramy;
teplota tání: 170 °C.

Tento produkt se potom podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii /HPLC/ na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije 2% roztok methanolu v dichlormethanu. Po sloučení příslušných frakcí eluátu a jejich odpaření se získá 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-yl-methylkarbamát ve formě pevné látky.

Výtěžek produktu: 2,4 gramu;
teplota tání: 179-180 °C.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	68,31	5,38	14,94
nalezeno	68,28	5,47	14,97.

Příklad 2

1-/4-Pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylbutylkarbamáthydrochlorid

K roztoku 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-olu /3,0 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá rozemletý uhlíčitán draselný /1,8 g/ a potom ještě butylisokyanát /1,5 ml/. Po čtyřech hodinách míchání při teplotě okolí se směs zfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

Výtěžek produktu: asi 4,5 gramu.

Tento olejovitý produkt se potom podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a dichlormethanu v poměru 1:1. Po sloučení příslušných frakcí

eluátu a jejich odpaření se získá pevný produkt.

Výtěžek produktu: 3,6 gramu;

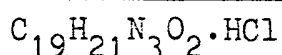
teplota tání: 135-137 °C.

Tento produkt se rozpustí v methanolu, pH získaného roztoku se nastaví na hodnotu 1 etherem nasyceným chlorovodíkem a roztok se zředí etherem. Rezultující sraženina se oddělí a vysuší, přičemž se získá 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylbutylkarbamáthydrochlorid.

Výtěžek produktu: 3 gramy;

teplota tání: 230 °C /za rozkladu/.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	63,41	6,16	11,68
nalezeno	63,48	6,18	11,68.

Příklad 3

1-/4-Pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylfenylmethylkarbamát

K roztoku 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-olu /2,2 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá rozemletý uhlíčitan draselný /1,4 g/ a potom ještě fenylmethylisokyanát /1,2 ml/. Po dvaceti hodinách míchání při teplotě okolí se směs zfiltruje a odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

Výtěžek produktu: asi 3,5 gramu.

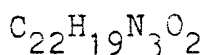
Tento olejovitý produkt se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a dichlor-methanu v poměru 1:1. Po sloučení příslušných frakcí eluátu a jejich odpaření se získá 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-

5-ylfenylmethylkarbamát.

Výtěžek produktu: 2,8 gramu;

teplota tání: 112-114 °C.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	73,93	5,36	11,76
nalezeno	73,90	5,45	11,68.

Příklad 4

1-/[1-/4-Pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát

K roztoku 1-/[1-/4-pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-olu /2,4 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá rozemletý uhlíčitán draselný /1,3 g/ a potom ještě methylisokyanát /0,53 ml/. Po třech hodinách míchání při teplotě okolí se směs zfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

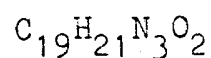
Výtěžek produktu: 3 gramy.

Tento olejovitý produkt se podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční činidlo použije octan ethylnatý. Po odpaření příslušné frakce eluátu se získá 1-/[1-/4-pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát ve formě pevné látky.

Výtěžek produktu: 2,2 gramu;

teplota tání: 128-129 °C.

Elementární analýza:



	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	70,56	6,55	12,99
nalezeno	70,31	6,42	12,87.

Příklad 5

1-[1-/4-Pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-yl]fenylmethylkarbamát

K roztoku 1-[1-/4-pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-olu /2,2 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá rozemletý uhlíčitán draselný /1,29 g/ a potom ještě fenylmethyloxykarbát /1,0 ml/. Po dvaceti hodinách míchání při teplotě okolí se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt.

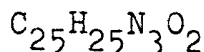
Výtěžek produktu: 3,3 gramu.

Tento olejovitý produkt se potom podrobí vysokotlaké sloupcové chromatografii na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a dichlormethanu v poměru 1:1. Po odpaření příslušných frakcí eluátu se získá 1-[1-/4-pyridinylbutyl/ 7-1H-indol-5-yl-fenylmethylkarbamát ve formě pevné látky.

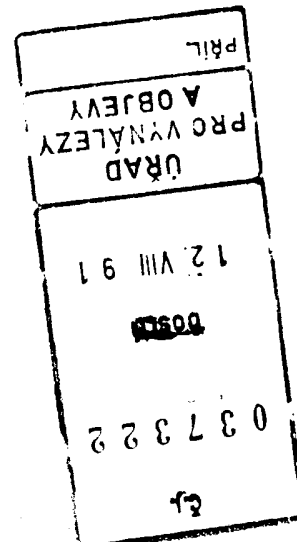
Výtěžek produktu: 2,6 gramu;

teplota tání: 119-121 °C.

Elementární analýza:

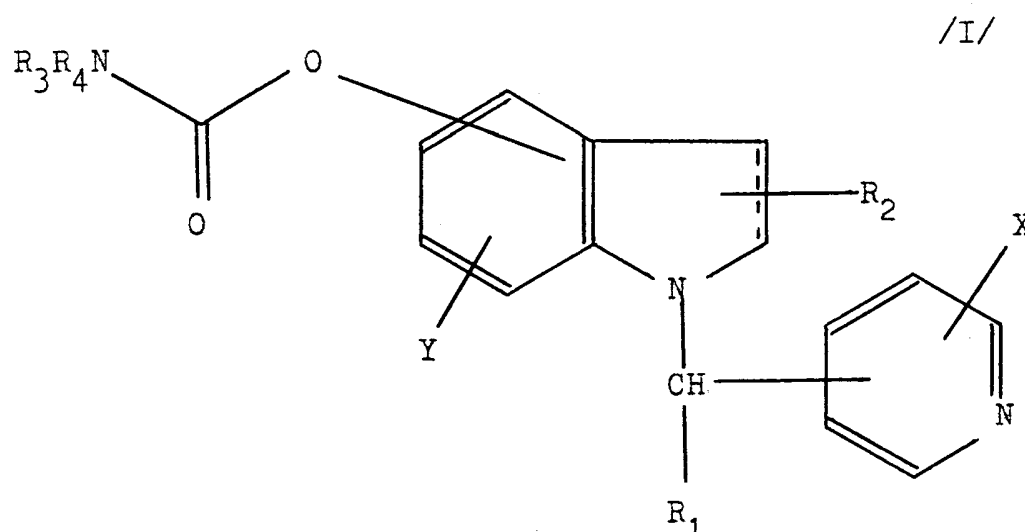


	C/%/	H/%/	N/%/
vypočteno	75,16	6,31	10,52
nalezeno	75,11	6,39	10,47.



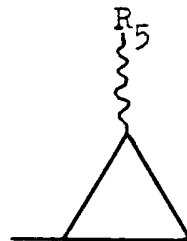
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Karbamoyl-1-/pyridinylalkyl/-1H-indoly, indoliny a příbuzné analogy obecného vzorce I

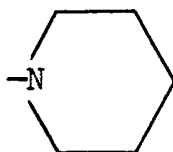


- ve kterém
- | | |
|-------|--|
| R^1 | znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu, |
| R^2 | znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, formylovou skupinu nebo kyano-skupinu, |
| R_3 | znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, |
| R_4 | znamená nižší alkylovou skupinu, aryl-nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou |

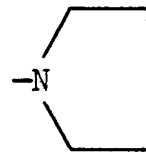
skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu



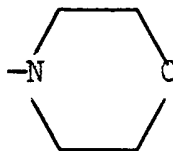
nebo NR_3R_4 dohromady znamenají



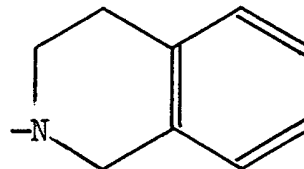
,



,

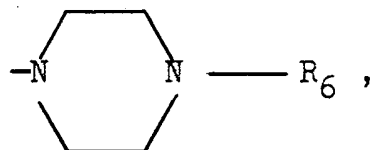


,



,

nebo



kde R_5 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu a

R_6 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou skupinu, formylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu nebo aryl/nižší alkanoylovou/ skupinu, a

X a Y nezávisle znamenají atom vodíku, nitro-skupinu, aminovou skupinu, atom halogenu,

nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a případně jejich geometrické a optické isomery a racemické směsi.

2. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m, že R_3 znamená atom vodíku a R_4 je zvolen ze skupiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/ skupinu a cykloalkylovou skupinu.

3. Sloučeniny podle nároku 2, v y z n a č e n é t í m, že R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená nižší alkylovou skupinu.

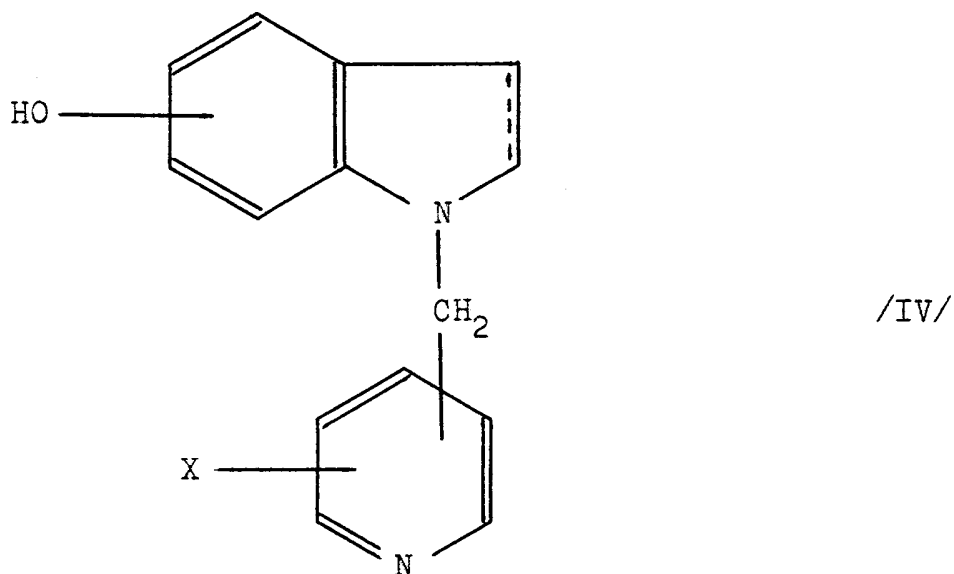
4. Sloučeniny podle nároku 2, v y z n a č e n é t í m, že R_3 znamená atom vodíku a R_4 znamená aryl/nižší alkylovou skupinu.

5. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m, že jsou zvoleny ze skupiny zahrnující 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylmethylkarbamát, 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylbutylkarbamát nebo jeho hydrochlorid, 1-/4-pyridinylmethyl/-1H-indol-5-ylfenylmethylkarbamát, 1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylmethylkarbamát a 1- $\square$ 1-/4-pyridinylbutyl/ $\square$ 7-1H-indol-5-ylfenylmethylkarbamát.

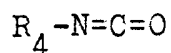
6. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v množství účinném pro zmírnění paměťové dysfunkce charakterizované cholinér-

gickým deficitem a její farmaceuticky přijatelný nosič.

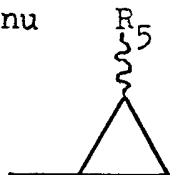
7. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, v y z n a-
č e n ý t í m, že se sloučenina obecného vzorce IV



uvede v reakci s isokyanátem obecného vzorce



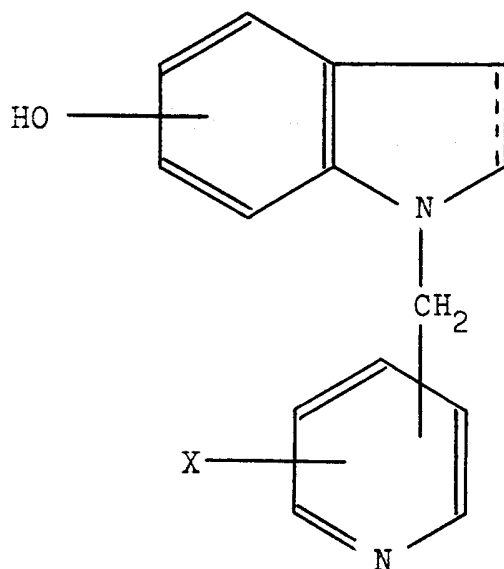
ve kterém R_4 znamená nižší alkylovou skupinu, aryl/nižší alkylovou/skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo skupinu



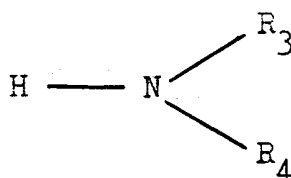
v přítomnosti báze ve vhodném rozpouštědle.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m, že isokyanát je zvolen ze skupiny zahrnující methylisokyanát, butylisokyanát a fenylmethylisokyanát.

9. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1, v y z n a -
č e n ý t í m, že se sloučenina obecného vzorce IV



uvede v reakci s karbonyldiimidazolem a aminem obecného
vzorce



v přítomnosti báze ve vhodném rozpouštědle.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č e n ý t í m,
že bází je uhličitan draselný a rozpouštědlem je tetrahy-
drofuran.

Zastupuje: