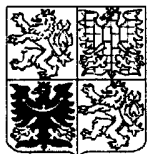


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 593

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 1730

(22) Přihlášeno: 18.07.1994

(30) Právo přednosti:
19.07.1993 US 1993/092848

(40) Zveřejněno: 15.02.1995
(Věstník č. 2/1995)

(47) Uděleno: 25.05.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.07.2001
(Věstník č. 7/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/4439
C 07 D 401/12
A 61 P 25/28

(73) Majitel patentu:

HOECHST MARION ROUSSEL, INC., Kansas
City, MO, US;

(72) Původce vynálezu:

Kongsamut Sathapana, Madison, NJ, US;
Smith Craig Paul, Hillsborough, NJ, US;
Woods Ann Theresa, High Bridge, NJ, US;

(74) Zástupce:

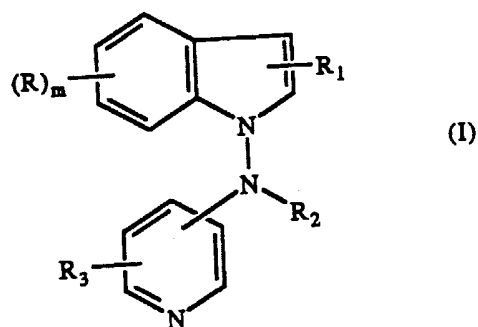
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Použití indolaminových derivátů pro přípravu
léčiva k léčení obsesivních nutkavých poruch**

(57) Anotace:

Použití indolaminových derivátů obecného vzorce I, ve kterém znamená m číslo 0, 1 nebo 2, R představuje atom halogenu, C₁-C₆ alkylovou skupinu, C₁-C₆ alkoxy skupinu, fenylalkoxy skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, nitroskupinu, aminovou skupinu, C₁-C₆ alkylaminovou skupinu nebo di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, R₁ znamená atom vodíku nebo C₁-C₆ alkylovou skupinu, R₂ znamená atom vodíku nebo C₁-C₆ alkylovou skupinu, a R₃ znamená atom vodíku, halogenu nebo C₁-C₆ alkylovou skupinu, nebo farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení obsesivních nutkavých poruch.



CZ 288593 B6

Použití indolaminových derivátů pro přípravu léčiva k léčení obsesivních nutkavých poruchOblast techniky

5

Vynález se týká použití indolaminových derivátů, konkrétně N-(pyridyl)-1H-indol-1-aminů nebo farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, pro přípravu léčiva pro léčení obsesivních nutkavých poruch.

10

Dosavadní stav techniky

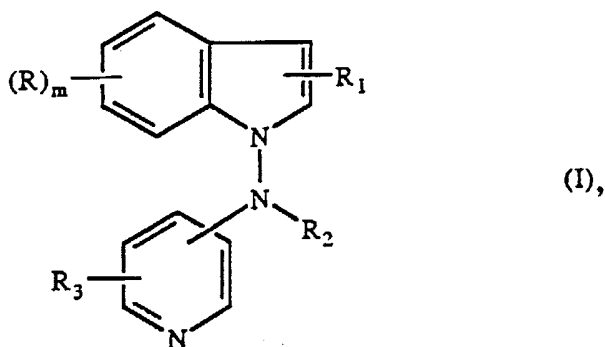
Pokud se týče těchto indolaminových derivátů, jsou podobné sloučeniny popisovány v evropských patentech EP 534 343 a EP 509 402. Podle těchto dokumentů se ale jedná o odlišné sloučeniny, než jako jsou použity pro uvedené účely podle předmětného vynálezu, v prvním případě je jiné připojení pyridylové části k indolové části, ve druhém případě se jedná o sloučeniny, ve kterých je pětičlenný indolový kruh napojen přes dusík na pětičlenný kruh indolové části, ovšem na uhlíkový atom, nikoliv na dusíkový atom.

Kromě toho by bylo možno dále uvést evropský patent EP 287 982, ve které se rovněž popisují podobné indolaminové deriváty, ovšem jejich použití je jiné než v případě předmětného vynálezu.

Rovněž bylo v případě předmětného vynálezu řešena problematika nižší toxicity v porovnání se sloučeninami dosud používanými.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití indolaminových derivátů obecného vzorce I



ve kterém znamená

35

m číslo 0, 1 nebo 2,

R představuje atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkoxy skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, nitro skupinu, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

40

R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

45

R₂ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

- R_3 znamená atom vodíku, halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- 5 nebo farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení obsesivních nutkavých poruch.
- Ve výhodném provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém m znamená 0 nebo 1.
- 10 Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu nebo nitroskupinu.
- 15 Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R je vázán na 5-polohu.
- Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a tento substituent je vázán
- 20 na 3-polohu.
- Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.
- 25 Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom fluoru nebo chloru.
- Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém pyridylová skupina je vázána na 4-polohu.
- 30 Podle dalšího výhodného provedení se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 je vázán na 3-polohu.
- Výhodnými sloučeninami pro použití podle předmětného vynálezu jsou:
- 35 N -(3-fluor-4-pyridyl)- N -propyl-3-methyl-1H-indol-1-amin, a N -(4-pyridyl)- N -propyl-1H-indol-1-amin.
- V popisu uvedeného vynálezu a v připojených patentových nárocích do rozsahu výše uvedeného obecného chemického vzorce náleží všechny stereoizomery, optické izomery a geometrické
- 40 izomery v případě, že tyto izomery existují a rovněž tak do rozsahu uvedeného vynálezu náleží farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto všech sloučenin a solváty všech těchto sloučenin, jako jsou například hydráty.
- V popisu uvedeného vynálezu a v připojených patentových nárocích se obecně používají některé
- 45 termíny, které mají následující význam.
- Pokud nebude výslovně uvedeno nebo naznačeno jinak, potom se termínem nižší alkylová skupina míní alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 6
- 50 atomů uhlíku. Jako příklad těchto nižších alkylových skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n -propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n -butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, terciární butylovou skupinu a pentylovou a hexylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem.
- Pokud nebude výslovně uvedeno nebo naznačeno jinak, potom se termínem nižší alkoxyskupina
- 55 míní alkoxyskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku.

Jako příklad těchto nižších alkoxykupin je možno uvést methoxykupinu, ethoxykupinu, n-propoxykupinu, isopropoxykupinu, n-butoxykupinu, isobutoxykupinu, sek.-butoxykupinu, t-butoxykupinu a pentoxy a hexoxykupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

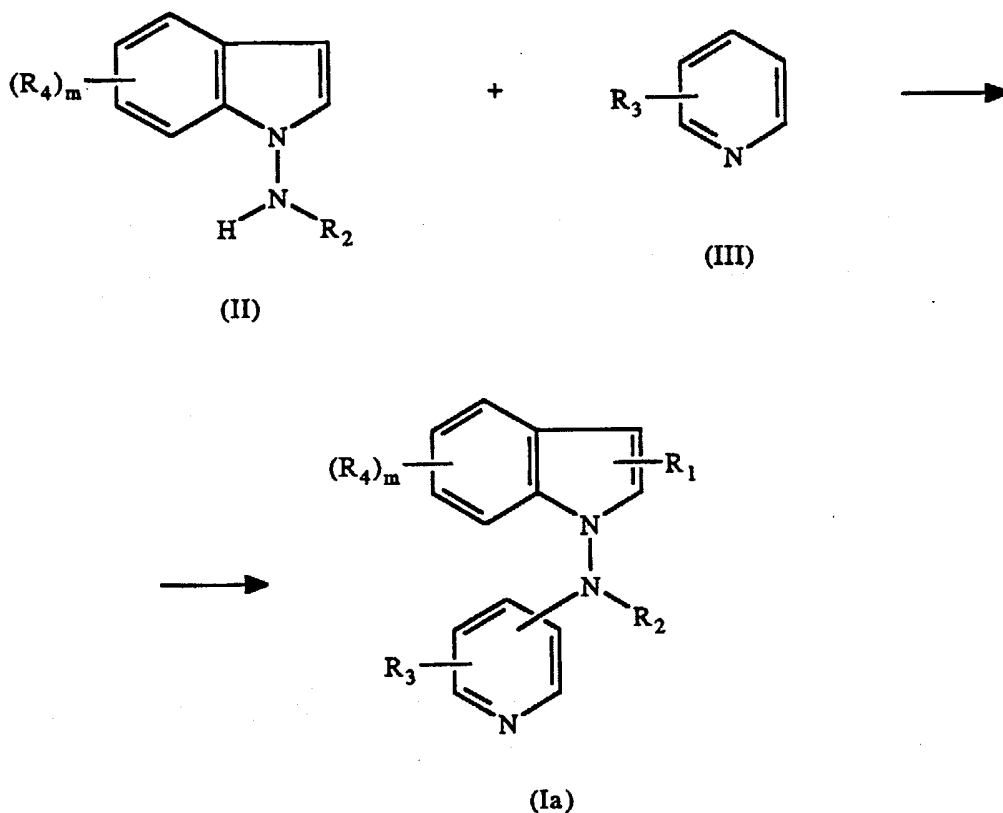
- 5 Pokud nebude uvedeno nebo naznačeno jinak, potom se termínem halogen míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

10 Uvedené sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno připravit pomocí schéma syntetického postupu přípravy těchto sloučenin, které je uvedeno v následujícím popisu, přičemž zde uváděné symboly R, R₁, R₂, R₃ a m mají odpovídající výše uvedené významy, pokud nebude v konkrétním případě uvedeno jinak.

15 Stupeň A

Podle tohoto provedení se N-aminoindolová sloučenina obecného vzorce II (ve kterém R₄ znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, aryl-nižší alkoxykupinu nebo benzyloxykupinu) uvede do reakce s chlorpyridinem nebo fluorpyridinem obecného vzorce III (ve kterém X znamená chlor nebo fluor), čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia.

20



25 Tato reakce se obvykle provádí v etherickém rozpouštědle, jako je například bis(2-methoxyethyl)ether, diethylether, dimethoxyether, dioxan nebo tetrahydrofuran, nebo v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, hexamethylfosforamid nebo dimethylsulfoxid, nebo v protickém rozpouštědle, jako je například ethanol nebo isopropanol, a při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 20 °C do 150 °C.

Stupeň B

Při provedení alternativního postupu podle shora uvedeného stupně A se získá sloučenina obecného vzorce Ib, která se podle tohoto stupně uvádí do reakce se silnou bazickou látkou, jako je například hydrid sodný, ve vhodném rozpouštědle, jako je například polární aprotické rozpouštědlo, včetně například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu a etherických rozpouštědel, nebo aromatické rozpouštědlo, přičemž tato reakce pobíhá při teplotě v rozmezí od asi -10°C do 50°C , ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od 0°C do 25°C , za vzniku odpovídajícího aniontu a tato látka se potom uvede do reakce s nižším alkylchloridem nebo alkylbromidem obecného vzorce:



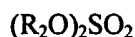
ve kterém:

15

Hal znamená chlor nebo brom, a

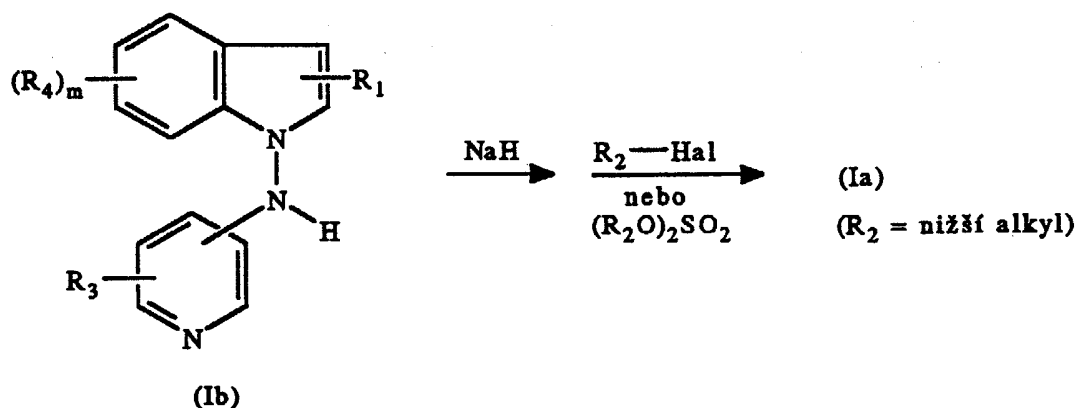
R_2 představuje nižší alkylovou skupinu, nebo s di-nižším alkylsulfátem obecného vzorce:

20



při teplotě pohybující se v rozmezí od přibližně -10°C do 80°C , ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od 0°C do 25°C , čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém R_2 znamená nižší alkylovou skupinu

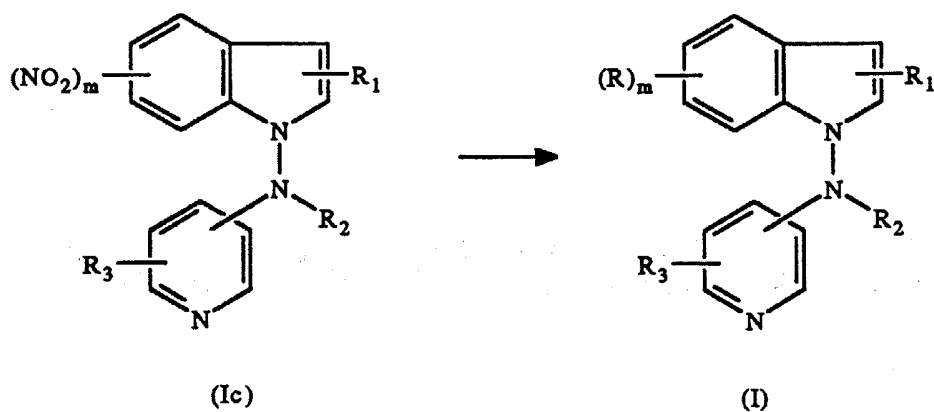
25



30 Stupeň C

V případě, kdy je požadovanou sloučeninou sloučenina obecného vzorce I, ve kterém skupinou R je aminová skupina, nižší alkylaminová skupina nebo di-nižší alkylaminová skupina, potom se vychází ze sloučeniny obecného vzorce Ic, připravené postupem podle shora uvedených stupňů A nebo B, a nitroskupina přítomná na části s benzenovým kruhem se převede na aminoskupinu, nižší alkylaminovou skupinu nebo di-nižší alkylaminovou skupinu za použití běžně známých metod podle dosavadního stavu techniky.

35

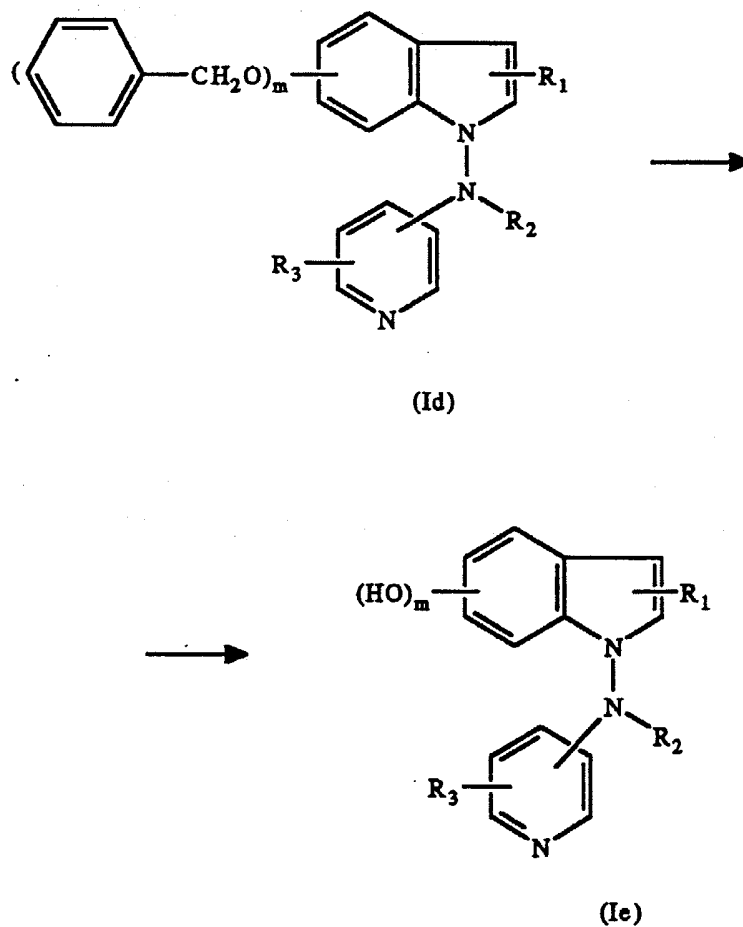


R = aminová skupina, nižší alkylaminová skupina nebo di-nížší alkylaminová skupina

5

Stupeň D

- 10 V případě, kdy je požadovanou sloučeninou sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená hydroxyskupinu, potom se vychází ze sloučeniny obecného vzorce Id, připravené podle shora uvedených stupňů A nebo B, přičemž se benzyloxyskupina převede na hydroxyskupinu běžným způsobem známým podle dosavadního stavu techniky, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce Ie.



15

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I jsou vhodné pro zmírňování obsesivních nutkavých poruch. Toto použití je možno potvrdit výsledky testu, který bude popsán detailněji v dalším textu, přičemž tento test je označen jako programově vyvolaná polydipsie u krys (SIP).

5

Programově vyvolaná polydipsie u krys

Cíl testu:

- 10 Tento test byl navržen za účelem vyhodnocení účinnosti inhibitorů po zpětné vychytávání serotoninu, které mají účinek při obsesivních nutkavých poruchách (OCD). Podle tohoto testu krys, které strádaly hladověním, přičemž jim byla podávána po určitý časový režim potrava a měly volný přístup k vodě, projevují nadměrnou chorobnou žíznivost, což je známo jako polydipsie. Tuto programově vyvolanou polydipsii (SIP) není možno vysvětlit fyziologickým
- 15 deficitem, který by vyplýval z nedostatku vody. Kromě toho tato nadměrná žíznivost představuje irelevantní aktivitu, neboť nepřináší krysám žádný příznivý užitek ani prospěch (viz. dále uváděná publikace Falk, 1971, Robbins & Koob, 1980). Podle dosavadního stavu techniky bylo zjištěno, že inhibitory pro zpětné vychytávání serotoninu, které zmenšují nutkavé chování v případě OCD rovněž zmenšují programově vyvolanou polydipsii (viz. dále uváděné publikace
- 20 Goodman, 1990; Insel a kol., 1990; Rapoport, 1991; Woods a kol., 1993).

Metoda:

- 25 Samečkové krys Wistar (Charles River) o hmotnosti v rozmezí od 180 do 220 gramů byli umístěny do prostředí s odpovídající péčí podle metody „NIH Guide to Care and Use of Laboratory Animals“ (National Institute of Health Care Publications, No. 85-23 revised 1985), kde byly udržovány pravidelné cykly 12 hodin světlo a 12 hodin tma. Tyto krys měly volný přístup k potravě a vodě. Po několika dnech aklimatizace byly krys přemístěny do jednotlivých klecí, přičemž jim byla podávána omezeně potrava tak, aby bylo u těchto zvířat zachováno 80 % jejich hmotnosti z období, kdy měly volný přístup ke stravě, což bylo prováděno přinejmenším až
- 30 do tří dnů před zahájením testu. Test byl zahájen tak, že těmto krysám byly podávány čtyři potravinové pelety za den, přičemž každá peleta vážila 4 gramy. V tomto časovém období byly krys stále značkovány identifikačními čísly buďto pomocí tetování, nebo pomocí přívěsků na ucho, neboť s nimi bylo soustavně manipulováno ve velkých skupinách. K vyvolání polydipsie
- 35 byly krys umístěny v pozorovacích komorách, které byly situovány v boxech s jemným zvukem, ve kterých peletový podavač automaticky podával dvě 45 miligramové (Noyes) pelety po určený časový režim, jednu za každých 60 sekund (zkráceně je tento režim označován „režim FT-60 sekund“), přičemž testovací období trvalo 150 minut. V pozorovacích komorách byla voda neomezeně k dispozici. Ve dnech, kdy byla krysám podávána potrava v komorách jim nebyly
- 40 podávány uvedené čtyři 4 gramové pelety. Po čtyřech týdnech (pondělí až pátek) vystavení krys režimu FT-60 sekund splňovalo přibližně 80 % z těchto krys předem určené kritérium na spotřebu vody (větší než 60 mililitrů vody během testu) a tyto krys byly považovány za postižené polydipsií. Potom byly krys nahodile určeny do skupin tak, aby v každé dávkovací skupině byly krys se srovnatelným průměrem a hodnotou S.E.M. Potom byla každá skupina
- 45 randomizována jak to jenom bylo možné pokud se týče časového období dne, kdy byl test prováděn, a komor, ve kterých byly testy prováděny. Krysám (N = 8) bylo denně intraperitoneálně (IP) podáváno vehikulum nebo vhodná testovaná sloučenina. Po zahájení dávkování byly krys testovány v pozorovacích komorách jednou za týden za účelem odhadnutí SIP. V testovacích dnech bylo použito 60 minutového předběžného ošetření. Testy byly
- 50 prováděny postupně po dobu 29 dní. Zmenšení polydipsie bylo považováno za známku snížení symptomů obsesivních nutkavých poruch.

Takto prováděné experimenty byly analyzovány metodou Mann Whitney U-Test.

Podávaná léčiva:

- 5 Sloučeniny byly buďto rozpuštěny, nebo suspendovány v destilované vodě s kapkou látky Tween 80 a potom byly injikovány IP v objemové dávce 1 mililitr/kilogram. K vyhodnocení obsahu soli byl připraven celkový konečný objem, přičemž dávka byla vyjádřena jako 100% báze.

Odkazy:

- 10 1. Falk, J. (1971): The Nature and Determinants of Adjunctive Behavior, *Psychology and Behaviour* 6, 577–588.
- 15 2. Goodman, W. K., Price, L. H., Delgado, D. L., Palumbo, J., Krystal, J. H. Nagy L. M., Rassmussen, S. A., Henninger, G. R., Charney, D. S., (1990): Specificity of Serotonin Re-Uptake Inhibitors in the Treatment of OCE, *Arch. Gen. Psych.* 47: 577–585.
3. Insel, T. R., Zohar, J., Benkelfat, C., Murphy, C., (1990): Serotonin in Obsessions, Compulsions and the Control of Aggressive Impulses, *Annals NY Acad. Sci.* 600: 574–586.
- 20 4. PITMAN, k. k. (1989): Animal Models of Compulsive Behavior, *Biol. Psych.* 26: 189–198.
5. Rapoport, J. L., (1991): Recent Advances in Obsessive-Compulsive Disorder, *Neuropsychopharmacology*. 5, 1–10.
- 25 6. Woods, A., Smith, C., Szewczak, M. Dunn, R. W., Cornfeldt, M., (1993): Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors Decrease Schedule-Induced Polydipsia in Rats: A Potential Model for Obsessive Compulsive Disorder, *Psychopharmacology*, v tisku.
- 30 Výsledky výše uvedeného testu jsou uvedeny v následující tabulce č. 1, přičemž vyhodnocení je zde uvedeno pro reprezentativní sloučeniny podle uvedeného vynálezu a dvě referenční sloučeniny.

Tabulka č. 1

Polydipsie u krys

Sloučenina	Dávka (mg/kg, i.p. za den)
N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-amin	účinná při 15
N-(4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin, HCl sůl	účinná při 10
Referenční sloučeniny:	
Clomipramine	účinný při 5
Fluoxetine	účinný při 5

- 40 Pro vyhodnocování účinnosti sloučenin (resp. vynálezeckého přínosu) je kromě toho vzít v úvahu i jiné faktory. Jak již bylo uvedeno, sloučeniny podle předmětného vynálezu vykazují účinnost při léčení OCE (což je smyslem výsledků uvedených v této tabulce), i když při nižší účinnosti. Všeobecně je ale známo, že dosud známé referenční sloučeniny vykazují nepříjemné vedlejší účinky, jako je například toxicita a dále to, že jsou biologicky málo přijatelné. Pro ilustraci můžeme uvést následující hodnoty týkající se toxicity, která byla měřena jako LD₅₀ u krys,
- 45 kterým byly dané látky aplikovány intraperitoneálně (IP):

Sloučenina	LD ₅₀ (IP, mg/kg u krys)
N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-amin	> 80 mg/kg
N-(4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin	= 20 mg/kg
Clomipramin	> 80 mg/kg
Fluoxetin	< 40 mg/kg

Z výše uvedeného vyplývá, že toxicita jedné ze sloučenin podle předmětného vynálezu, konkrétně N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-aminu je srovnatelná s clomipraminem a je menší než fluoxetin. Z výše uvedeného je možno učinit závěr, že sloučeniny podle předmětného vynálezu projevují účinnost při léčení OCD, která je srovnatelná s referenčními sloučeninami a obecně vykazují srovnatelnou nebo menší toxicitu, což je výsledek, který splňuje kritéria vynálezecké činnosti.

Účinná množství sloučenin podle uvedeného vynálezu mohou být podávána pacientům libovolným vhodným způsobem, jako je například orální podávání ve formě kapslí nebo tablet, parenterální podávání ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí, a v některých případech je možno tyto látky podávat intravenózně ve formě sterilních roztoků. Volná báze konečných produktů, i když je sama o sobě účinná, může být připravována a podávána ve formě své farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, neboť v této formě jsou uvedené sloučeniny stabilnější, jsou vhodnější pro krystalování, mají lepší rozpustnost a podobně.

Mezi kyseliny, které je možno použít pro přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od sloučenin podle uvedeného vynálezu, je možno zařadit anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a kyselina chloristá, a rovněž tak je možno použít organických kyselin, jako je například kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová a kyselina šťavelová.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou být podávány orálně, jako například společně s inertním ředidlem nebo sjedlou nosičovou látkou, nebo je možno tyto látky zapouzdřit do želatinových kapslí, nebo je rovněž možno tyto sloučeniny stlačit do formy tablet. Pro účely orálního terapeutického podávání mohou být účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu přimíchávány do libovolného vehikula a použity ve formě tablet, pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek, žvýkacích gum a podobně. Tyto prostředky mohou obsahovat přinejmenším 0,5 % účinné sloučeniny, přičemž ovšem se toto množství může měnit v závislosti na konkrétní použité formě. Obvykle se toto množství pohybuje v rozmezí od 4 % do 70 % hmotnostních dané látky na jednu jednotku. Množství účinné látky v těchto prostředcích je takové, aby byla získána vhodná dávková forma. Ve výhodném provedení podle vynálezu se tyto prostředky a přípravky připraví tak, aby perorální dávková jednotková forma obsahovala 1,0 až 300 mg účinné látky.

Tyto tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobné jiné formy mohou rovněž obsahovat další následující složky: pojivo, jako je například mikrokrytalická celulóza, tragakantové klé nebo želatina; vehikulum, jako je například škrob nebo laktóza; dezintegrační činidlo, jako je například alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob a podobné jiné látky; mazivo, jako je například stearát hořečnatý nebo Sterotex; látka podporující polykání, jako je například koloidní oxid křemičitý; a sladidlo, jako je například sacharóza nebo sacharin, přičemž tyto látky je možno přidávat společně s aromatizačním činidlem (vonnou látkou), jako je například pepermint, salicylát methylnatý nebo pomerančové aroma. V případě, že dávkovací formou je kapsle, může připravovaný prostředek kromě látek výše uvedeného typu obsahovat rovněž kapalnou nosičovou látku, jako je například mastný olej. Ostatní dávkovací formy mohou obsahovat jiné další látky, které modifikují fyzikální formu připravované dávkové jednotky, jako například látky, které

modifikují povlak. Takže například tablety nebo pilulky mohou být opatřeny povlakem cukru, šelaku nebo jinou enterosolventní látkou. Sirupy mohou kromě účinné látky obsahovat sacharózu jako sladidlo a dále mohou obsahovat konzervační přísady, barviva, pigmentační přísady a chuťové přísady. Látky, které se používají při přípravě těchto různých prostředků, musí být farmaceuticky čisté a netoxické v používaných množstvích.

Například je možno uvést, že v případě parenterálního terapeutického podávání mohou být účinné látky podle uvedeného vynálezu vpravovány do roztoků nebo suspenzí. Tyto prostředky obsahují přinejmenším 0,1 % účinné látky, ovšem toto množství se může pohybovat v rozmezí od 0,5 do 30 % hmotnostních. Množství účinné látky v těchto prostředcích je takové, aby byl připraven prostředek se vhodnou dávkou účinné sloučeniny. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se prostředky a přípravky připraví takovým způsobem, aby parenterální dávka obsahovala účinnou látku v množství v rozmezí od 0,5 do 100 miligramů.

Roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat následující látky: sterilní ředidlo, jako je například voda pro injekce, solný roztok, netuhnoucí oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná další syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jako je například benzylalkohol nebo methylparabeny; antioxidační činidla, jako je například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelatační činidla, jako je například kyselina ethylendiamin-tetraoctová; pufrý jako jsou například acetáty, citronany nebo fosfáty, a dále činidla pro úpravu tonicity, jako je například chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální prostředky mohou být ve formě injekcí na jedno použití nebo ampulek s vícenásobnými dávkami, které jsou zhotoveny ze skla nebo z plastické látky.

Jako konkrétní příklad sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno uvést následující látky:

- N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-ethyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 30 N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-methoxy-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 3-ethyl-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-chlor-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-chlor-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 35 5-brom-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-brom-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-brom-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 5-nitro-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-methyl-5-nitro-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 40 3-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 3-methyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-amin;
- N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-amin;
- N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin;
- 45 2-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-(3-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-(3-methyl-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin;
- N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-(3-chlor-4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 50 N-(3-fluor-4-pyridyl)-2-methyl-1H-indol-1-amin;
- N-(3-chlor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-amin;
- 3-ethyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-butyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- N-(2-methylpropyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
- 55 N-pentyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;

- N-(2-methylpropyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 N-(2-methylethyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 2-methyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 N-(3-chlor-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin;
 5 N-(3-fluor-4-pyridyl)-2-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amin;
 N-(3-chlor-4-pyridyl)-3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amin;
 5-hydroxy-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 5-hydroxy-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 3-methyl-N-(3-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-1-amin;
 10 3-methyl-N-(3-methyl-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin;
 2-methyl-N-(3-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-1-amin; a
 2-methyl-N-(3-methyl-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin.

15 Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech bude ilustrován postup přípravy různých sloučenin podle uvedeného vynálezu, kterých je možno použít pro přípravu léčiv k léčení obsesivních nutkavých poruch.

20 Příklad 1

Postup přípravy maleátu N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin.

- 25 Podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že roztok obsahující 1H-indol-1-amin (v množství 30 gramů), hydrochlorid 4-chlorpyridinu (v množství 34 gramů) a pyridin (v množství 18 gramů) ve 250 mililitrech isopropanolu byl promícháván při teplotě 85 °C po dobu 1,5 hodiny, přičemž potom byla takto získaná reakční směs ochlazená, promíchána se směsí ledu a vody, zalkalizována uhličitánem sodným a potom extrahována dichlormethanem. Takto získaný
 30 organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom byl tento podíl promyt bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován, čímž byl získán tmavý olej. Tento olej byl potom vyčištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát) a potom byl produkt zpracován sloupcovou chromatografií (náplň alumina, eluční činidlo ether), čímž bylo získáno 24 gramů oleje. Podíl 3,6 gramu vzorku
 35 byl přečištěn vysokoúčinnou chromatografickou metodou (v tomto textu bude označována jako metoda HPLC) (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 3,5 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl a dále byla provedena rekrystalizace produktu dvakrát ze směsi methanol/ether, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě jehliček.

40 Výtěžek: 3,8 gramu.

Teplota tání: 145–146 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{13}H_{11}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

- | | | | |
|---------------|-------------|----------|------------|
| 45 vypočteno: | 62,75 % C | 4,65 % H | 12,92 % N |
| nalezeno: | 62,62 0 % C | 4,81 % H | 12,73 % N. |

Příklad 2

- 50 Postup přípravy maleátu N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

- Podle tohoto provedení byl roztok, který obsahoval N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 7,4 gramu) ve 30 mililitrech dimethylformamidu, přidán do suspenze hydridu sodného NaH (1,6 gramu 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji bylo ochlazen
 55 hexany, kapalný podíl byl dekantován a zbytkový pevný podíl byl dispergován v 10 mililitrech

dimethylformamidu), která byla chlazená na ledu. Po vzniku aniontu byl přidán roztok dimethylsulfátu (5 gramů) v 10 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině promíchávání při teplotě okolí byla takto získaná reakční směs promíchávána se směsí ledu a vody a potom byla extrahována etherem. Organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován na 8 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), sloupcovou chromatografickou metodou (náplň alumina, eluční činidlo ether) a HPLC metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 2,9 gramů oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl a potom byla provedena rekrystalizace dvakrát ze směsi methanol/ether, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalků.

Výtěžek: 2,1 gramu.

Teplota tání: 103–104 °C.

15 Analýzy pro $C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno: 63,70 % C 5,05 % H 12,39 % N

nalezeno: 63,36 % C 4,93 % H 12,39 % N.

20 Příklad 3

Postup přípravy maleát N-ethyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto provedení byl k suspenzi (1,7 gramu 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji bylo promyto hexany, kapalina byla dekantována a zbytková pevná látka byla dispergována v 5 mililitrech dimethylformamidu) chlazené na ledu pomalým způsobem přidán roztok N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 7,6 gramu) ve 25 mililitrech dimethylformamidu. Po vzniku aniontu byl pomalým způsobem přidán roztok diethylsulfátu (v množství 6,4 gramu) v 10 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině byla tato směs promíchána se směsí vody a ledu a potom byl tento podíl extrahován ethylacetátem. Organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného potom byl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován na 11 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 6,2 gramu oleje. Tento olej byl potom přečištěn sloupcovou chromatografickou metodou (náplň alumina, eluční činidlo ether), čímž bylo získáno 6 gramů oleje. Potom byly 3 gramy tohoto vzorku převedeny na maleátovou sůl a tato byla rekrystalována ze směsi ethanol/ether, načež byla provedena rekrystalizace ze směsi methanol/ether, čímž byl získán konečný produkt ve formě krystalků.

40 Výtěžek: 2,7 gramu.

Teplota tání: 119–120 °C.

Analýzy pro $C_{15}H_{15}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno: 64,58 % C 5,42 % H 11,89 % N

nalezeno: 64,27 % C 5,49 % H 12,11 % N.

45

Příklad 4

Část A: Postup přípravy maleátu N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

50

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 6 gramů) ve 25 mililitrech dimethylformamidu pomalu přidáván do suspenze hydridu sodného NaH chlazené na ledu (1,3 gramu 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji bylo promyto hexany, kapalina byla dekantována a zbytkový podíl pevné látky byl dispergován v 5

mililitrech dimethylformamidu). Po vzniku aniontu byl přidán roztok obsahující 1-brompropan (v množství 4 gramy) v 5 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině promíchávání při teplotě okolí byla získaná reakční směs promíchána se směsí ledu a vody a potom byla extrahována dichlormethanem. Organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom byl tento podíl usušen bezvodým roztokem síranu hořečnatého, zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 8 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn HPLC metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát) a potom sloupcovou chromatografickou metodou (náplň alumina, eluční činidlo ether), čímž bylo připraveno 6,4 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl, načež byl tento produkt rekrystalován ze směsi methanol/ether, čímž byl získán konečný produkt ve formě krystalků.

Výtěžek: 6,8 gramu.

Teplota tání: 115–116 °C.

Analýzy pro $C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

15	vypočteno:	65,38 % C	5,76 % H	11,44 % N
	nalezeno:	65,26 % C	5,71 % H	11,34 % N.

Část B: Postup přípravy hydrochloridu N-propyl(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

20 Podle tohoto postupu byla volná báze ve formě oleje převedena na hydrochloridovou sůl, která byla rekrystalována z methanolu.

Teplota tání: 212–214 °C.

Analýzy pro $C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$:

25	vypočteno:	66,78 % C	6,30 % H	14,60 % N
	nalezeno:	66,77 % C	6,39 % H	14,59 % N.

Příklad 5

30 Postup přípravy maleátu 5-methoxy-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto provedení byl k suspenzi hydridu sodného, která byla chlazená na ledu (0,5 gramu 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji) bylo promyto hexanem, kapalina byla dekantována a zbytkový podíl pevné látky byl dispergován v 5 mililitrech dimethylformamidu), pomalu přidáván roztok obsahující 5-methoxy-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 2,3 gramu) ve 20 mililitrech dimethylformamidu. Po vzniku aniontu byl k této reakční směsi přidán roztok obsahující 1-brompropan (v množství 1,4 gramu) v 5 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině promíchávání byla tato reakční směs promíchána se směsí ledu a vody, načež byl tento podíl extrahován dichlormethanem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 2,3 gramu oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo připraveno 2,1 gramu oleje. Tento olej byl převeden na maleátovou sůl ve směsi ethanol/ether, čímž byl získán konečný produkt ve formě krystalků.

Výtěžek: 2,0 gramy.

Teplota tání: 138–139 °C.

Analýzy pro $C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

50	vypočteno:	63,46 % C	5,83 % H	10,58 % N
	nalezeno:	63,26 % C	5,77 % H	10,47 % N.

Příklad 6

Postup přípravy maleátu N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin-3-karboxaldehydu.

- 5 Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k dimethylformamidu (v množství 4 gramy) chlazenému na ledu pomalu přidán oxychlorid fosforitý (v množství 7 gramů). Po dokončení tvorby komplexu byl k této reakční směsi přidán roztok N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 5 gramů) v 50 mililitrech dichlorethanu. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu jedné hodiny při teplotě 85 °C, načež byla ochlazena, hydrolyzována
- 10 roztokem acetátu sodného (v množství 5 gramů) ve 25 mililitrech vody, potom byla znovu ochlazena, zalkalizována roztokem uhličitanu sodného a extrahována dichlormethanem. Získaný organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován na 6 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý,
- 15 eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 4,6 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl a rekrystalován ze směsi ethanol/ether, přičemž potom byla provedena znovu rekrystalizace ze směsi methanol/ether, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalků.

Výtěžek: 2,6 gramu.

- 20 Teplota tání: 162–163 °C (za rozkladu).

Analýzy pro $C_{15}H_{13}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	62,12 % C	4,66 % H	11,44 % N
nalezeno:	61,71 % C	4,62 % H	11,14 % N.

25

Příklad 7

Postup přípravy maleátu N-ethyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin-3-karboxaldehydu.

- 30 Podle tohoto provedení bylo k dimethylformamidu (v množství 2,2 gramu) chlazeném na ledu pomalu přidán oxychlorid fosforitý (v množství 4,5 gramu). Po dokončení tvorby komplexu byl k této reakční směsi přidán roztok N-ethyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 3,5 gramu) v 50 mililitrech dichlorethanu. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu jedné hodiny při teplotě 80 °C, načež byla hydrolyzována roztokem acetátu sodného (v množství
- 35 5 gramů) ve 25 mililitrech vody, potom byl tento podíl ochlazen, zalkalizován roztokem uhličitanu sodného a extrahován dichlormethanem. Získaný organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován na 5 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž
- 40 bylo získáno 3,5 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl a rekrystalován ze směsi ethanol/ether, přičemž potom byla provedena znovu rekrystalizace ze směsi methanol/ether, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě pevné látky.

Výtěžek: 3 gramy.

- 45 Teplota tání: 170–171 °C (za rozkladu).

Analýzy pro $C_{16}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	62,98 % C	5,02 % H	11,02 % N
nalezeno:	62,97 % C	5,08 % H	11,06 % N.

Příklad 8

Postup přípravy maleátu 3-ethenyl-N-methyl-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

- 5 Podle tohoto provedení byl k suspenzi methyltrifenylfosfoniumbromidu (v množství 13 gramů) ve 100 mililitrech bezvodého etheru, která byla chlazená na ledu, přidán t-butoxid (v množství 4 gramy). Poté co vznikla fosforanová sloučenina byl přidán roztok N-ethyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin-3-karboxaldehydu (v množství 7,5 gramu) v 50 mililitrech etheru a 50 mililitrech tetrahydrofuranu. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu jedné
10 hodiny, načež byla promíchána s vodou a extrahována etherem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován na 20 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn v mžikové chromatografické koloně (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 7 gramů oleje. Vzorek 3,5 gramu byl potom převeden na maleátovou sůl v ethanolu,
15 přičemž takto získaný produkt byl rekrystalován z methanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalků.

Výtěžek: 3 gramy.

Teplota tání: 153–154 °C.

- 20 Analýzy pro $C_{16}H_{15}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno: 65,74 % C 5,24 % H 11,50 % N

nalezeno: 65,94 % C 5,39 % H 11,45 % N.

25 Příklad 9

Postup přípravy hydrochloridu 3-ethyl-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

- 30 Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 3-ethyl-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 5 gramů) ve 250 mililitrech ethanolu, který obsahoval 0,5 gramu oxidu platiny, hydrogenován při tlaku 345 kPa po dobu jedné hodiny. Takto získaná směs byla potom zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 5 gramů oleje. Tento olej byl potom převeden na hydrochloridovou sůl ve směsi ethanolu a etheru, načež byl tento produkt rekrystalován ze směsi methanolu a etheru, přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě krystalů.

- 35 Výtěžek: 3 gramy.

Teplota tání: 262 °C.

Analýzy pro $C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$:

- 40 vypočteno: 66,77 % C 6,30 % H 14,60 % N

nalezeno: 66,87 % C 6,33 % H 14,57 % N.

Příklad 10

- 45 Postup přípravy maleátu 5-chlor-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

- Podle tohoto příkladu byl roztok, který obsahoval 5-chlor-1H-indol-1-amin (v množství 9 gramů), hydrochlorid 4-chlorpyridinu (v množství 12 gramů) a pyridin (v množství 6,4 gramů) ve 100 mililitrech isopropanolu, promícháván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu
50 jedné hodiny, potom byl tento produkt ochlazen a promíchán se směsí ledu a vody, načež byla takto získaná reakční směs zalkalizována uhličitánem sodným, extrahován dichlormethanem a zfiltrována. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován za vzniku tmavého oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou

(náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 6,2 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl ve směsi methanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalů.

5 Výtěžek: 7 gramů.
Teplota tání: 148–150 °C.

Potom byl vzorek 2,6 gramu tohoto produktu rekrystalován ze směsi methanolu a etheru, čímž bylo získáno 2,4 gramu krystalků

10 Teplota tání: 150–152 °C (za rozkladu).

Analýzy pro $C_{13}H_{10}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	56,75 % C	3,92 % H	11,68 % N
nalezeno:	56,71 % C	4,00 % H	11,62 % N.

15

Příklad 11

Postup přípravy maleátu 5-chlor-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

20

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-chlor-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 3,3 gramu) v 15 mililitrech dimethylformamidu pomalu přidáván k suspenzi hydridu sodného (0,65 gramu 60% disperze v oleji bylo promyto hexany) v 5 mililitrech dimethylformamidu, která byla chlazená na ledu. Poté co vznikl požadovaný anion byl přidán roztok 1-brompropanu (v množství 2 gramy) v 5 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině byla takto získaná reakční směs promíchávána se směsí ledu a vody a potom byl tento podíl extrahován dichlormethanem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 5 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 3,1 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl ve směsi ethanolu a etheru a potom byl tento produkt rekrystalován ze směsi methanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalků.

35 Výtěžek: 3,4 gramu.
Teplota tání: 130 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	59,77 % C	5,02 % H	10,46 % N
nalezeno:	59,97 % C	5,13 % H	10,35 % N.

40

Příklad 12

Postup přípravy maleátu 5-brom-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

45

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-brom-1H-indol-1-amin (v množství 13 gramů), hydrochlorid 4-chlorpyridinu (v množství 14 gramů) a pyridin (v množství 7,2 gramu) ve 100 mililitrech isopropanolu, promícháván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, potom byl tento produkt ochlazen a promíchán se směsí ledu a vody, načež byla takto získaná reakční směs zalkalizována uhličitánem sodným, extrahována dichlormethanem a zfiltrována. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován za vzniku tmavého oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 11 gramů oleje. Tento olej

50

byl potom převeden na maleátovou sůl ve směsi ethanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě pevné látky.

Výtěžek: 13 gramů.

- 5 Potom byl vzorek tří gramů tohoto produktu rekrystalován ze směsi methanolu a etheru, čímž bylo získáno 2,8 gramu krystalků.

Teplota tání: 161–162 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{13}H_{10}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	50,51 % C	3,49 % H	10,40 % N
10 nalezeno:	50,46 % C	3,56 % H	10,40 % N.

Příklad 13

- 15 Postup přípravy maleátu 5-brom-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-brom-N-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 2,7 gramu) ve 20 mililitrech dimethylformamidu pomalu přidáván k suspenzi hydridu sodného (0,45 gramu 60% disperze v oleji bylo promyto hexany) v 5 mililitrech dimethylformamidu, která byla chlazena na ledu. Poté co vznikl požadovaný anion byl přidán roztok dimethylsulfátu (v množství 1,4 gramu) v 5 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině byla takto získaná reakční směs promíchávána se směsí ledu a vody a potom byl tento podíl extrahován dichlormethanem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován, čímž byly získány 2 gramy oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 1,4 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl ve směsi ethanolu a etheru a potom byl tento produkt rekrystalován ze směsi methanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě krystalků.

30

Výtěžek: 1,2 gramu.

Teplota tání: 110–111 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{12}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	51,69 % C	3,86 % H	10,05 % N
35 nalezeno:	51,55 % C	3,89 % H	10,14 % N.

Příklad 14

- 40 Postup přípravy maleátu 5-brom-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-brom-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin (v množství 4,9 gramu) ve 25 mililitrech dimethylformamidu pomalu přidáván k suspenzi hydridu sodného (0,8 gramu 60% disperze v oleji bylo promyto hexany) v 5 mililitrech dimethylformamidu, která byla chlazena na ledu. Poté co vznikl požadovaný anion byl přidán roztok 1-bromopropanu (v množství 2,5 gramu) v 5 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině byla takto získaná reakční směs promíchávána se směsí ledu a vody a potom byl tento podíl extrahován dichlormethanem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom byl tento podíl usušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 5 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 4,5 gramu oleje. Tento olej byl potom převeden na maleátovou sůl ve směsi ethanolu a etheru, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě pevné látky.

50

Výtěžek: 5,4 gramu.

Teplota tání: 150–152 °C.

Tato pevná látka byla potom rekrystalována ze směsi methanolu a etheru, čímž byl získán produkt ve formě krystalků.

5

Výtěžek: 4,8 gramu.

Teplota tání: 157–158 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{16}H_{16}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	53,82 % C	4,52 % H	9,42 % N
nalezeno:	53,63 % C	4,62 % H	9,40 % N.

10

Příklad 15

15 Postup přípravy hydrochloridu 5-nitro-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 5-nitro-1H-indol-1-amin (v množství 4,5 gramu) a hydrochlorid 4-chlorpyridinu (v množství 4,5 gramu) ve 175 mililitrech isopropanolu promícháván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, načež byl k této reakční směsi přidán další ekvivalentní podíl hydrochloridu 4-chlorpyridinu a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu dalších dvou hodin. Získaná reakční směs byla potom ochlazená, promíchána s vodou, zalkalizována uhličitánem sodným a potom extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým), zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 9 gramů oleje. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž bylo získáno 3,8 gramu světle hnědé pevné látky.

20

25

Výtěžek: 3,8 gramu.

30

Teplota tání: 183–184 °C.

Tato látka byla potom převedena na hydrochloridovou sůl a rekrystalována dvakrát ze směsi methanolu a etheru, čímž byl připraven požadovaný produkt ve formě oranžových jehliček.

Výtěžek: 3,5 gramu.

35

Teplota tání: 300–302 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{13}H_{10}N_4O_2 \cdot HCl$:

vypočteno:	53,71 % C	3,81 % H	19,28 % N
nalezeno:	53,55 % C	3,77 % H	19,17 % N.

40

Příklad 16

Postup přípravy maleátu N-methyl-5-nitro-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto provedení byl roztok 5-nitro-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 6 gramů) ve 20 mililitrech dimethylformamidu pomalu přidáván k suspenzi hydridu sodného, která byla připravena promytím 1,2 gramu 60% suspenze hydridu sodného v oleji hexany a suspendováním získaného zbytku v 5 mililitrech dimethylformamidu, přičemž tato suspenze byla chlazená na ledu. Po vzniku požadovaného aniontu byl k této reakční směsi přidán roztok dimethylsulfátu (v množství 3,7 gramu) v 10 mililitrech dimethylformamidu. Po jedné hodině byla získaná reakční směs promíchána s vodou a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl potom promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež byl usušen (pomocí síranu hořečnatého), zfiltrován a zkoncentrován, čímž bylo získáno 6 gramů tmavého oleje.

50

Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (náplň oxid křemičitý, eluční činidlo ethylacetát), čímž byla získána oranžová pevná látka.

Výtěžek: 2,7 gramu.

5 Teplota tání: 149–150 °C.

Tato látka byla potom převedena na maleátovou sůl a rekrystalována dvakrát ze směsi methanolu a etheru, čímž byl získán produkt ve formě oranžových krystalků.

Výtěžek: 2,7 gramu.

10 Teplota tání: 174–175 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno: 56,25 % C 4,20 % H 14,58 % N

naleženo: 56,14 % C 4,27 % H 14,46 % N.

15

Příklad 17

Postup přípravy oxalátu 3-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

20 Podle tohoto provedení bylo ke 200 mililitrům isopropanolu přidán hydrochlorid 4-chlorpyridinu (v množství 7,5 gramu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu pěti minut. Hodnota pH této reakční směsi byla potom upravena na 10 za pomoci roztoku uhličitanu sodného Na_2CO_3 , přičemž tato reakční směs byla potom extrahována ethylacetátem. Získaná organická vrstva byla promyta vodou a usušena (nasyceným roztokem chloridu sodného,

25 bezvodým síranem hořečnatým $MgSO_4$). Po zfiltrování bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž bylo získáno 8,4 gramu hustého hnědého oleje, který byl potom eluován v koloně naplněné silikagelem ethylacetátem metodou HPLC. Požadované frakce byly spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 7,4 gramu hnědého oleje. Potom byl vzorek 2,3 gramu tohoto oleje rozpuštěn v 50 mililitrech ethanolu, přičemž hodnota pH byla potom upravena na 1 pomocí ethanolického

30 roztoku kyseliny šťavelové a takto tento roztok byl potom zředěn etherem. Takto získaná bílá sraženina byla potom shromážděna a usušena.

Výtěžek: 4,0 gramy.

Teplota tání: 130–135 °C (za rozkladu).

35 Tento materiál byl potom rekrystalován ze směsi ethanolu a etheru za vzniku požadovaného produktu.

Výtěžek: 3,8 gramu.

Teplota tání: 137 °C (za rozkladu).

40 Analýza pro $C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_2H_2O_4$:

vypočteno: 61,33 % C 4,83 % H 13,41 % N

nalezeno: 61,41 % C 4,96 % H 13,28 % N.

45

Příklad 18

Postup přípravy maleátu 3-methyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl k ochlazené suspenzi hydridu sodného, která byla připravena promytím

50 0,8 gramu 60% suspenze hydridu sodného v oleji hexany a suspendováním zbytku v 15 mililitrech suchého dimethylformamidu DMF, přidán roztok 3-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 4,0 gramy) ve 25 mililitrech suchého dimethylformamidu, což bylo provedeno v intervalu deseti minut. Po deseti minutách byl přidán roztok propylbromidu (v množství 2,7 gramu) v 15 mililitrech dimethylformamidu DMF. Takto získaná reakční směs byla

potom promíchávána při teplotě okolí po dobu třiceti minut, potom byla nalita do 200 mililitrů směsi ledu a vody, načež byl tento podíl promícháván po dobu pěti minut a extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla potom promyta vodou a usušena (nasyceným chloridem sodným NaCl, bezvodým síranem hořečnatým MgSO_4). Po zfiltrování bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž bylo získáno 5 gramů hnědého oleje, který byl potom eluován ethylacetátem v koloně naplněné silikagelem metodou HPLC. Požadované frakce byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 2,6 gramu hnědého oleje. Tento olej byl potom rozpuštěn v etheru, hodnota pH byla upravena na 1 přidávkem etherického roztoku kyseliny maleinové a vzniklá bílá sraženina byla shromážděna a usušena.

10

Výtěžek: 4,0 gramy.

Teplota tání: 148 °C (za rozkladu).

Tento materiál byl potom rekrystalován ze směsi methanolu a etheru (v poměru 1 : 10), čímž byl získán produkt ve formě bílých krystalků.

15

Výtěžek: 3,5 gramu.

Teplota tání: 148–149 °C.

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

vypočteno:	66,13 % C	6,08 % H	11,02 % N
20 nalezeno:	66,15 % C	6,02 % H	11,00 % N.

Příklad 19

25 Postup přípravy N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl ke 200 mililitrům isopropanolu přidán hydrochlorid 4-chlor-3-fluorpyridinu (v množství 10 gramů) a 3-methyl-1H-indol-aminu (v množství 5,9 gramu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 90 °C po dobu čtyř hodin, potom byla ochlazena a nalita do 500 mililitrů směsi ledu a vody. Hodnota pH této reakční směsi byla potom upravena na 10 pomocí roztoku uhličitanu sodného Na_2CO_3 , načež byla takto získaná reakční směs extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla potom promyta vodou a potom byla usušena (nasycený roztok chloridu sodného, bezvodý síran hořečnatý MgSO_4). Po zfiltrování bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž bylo získáno 10 gramů tmavého oleje, který byl potom eluován v koloně naplněné silikagelem nejdříve dichlormethanem a potom směsí ether/petrolether (v poměru 1 : 1) metodou „mžikové chromatografie“. Požadované frakce byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž byla získána žlutá pevná látka.

40 Výtěžek: 6,2 gramu.

Teplota tání: 45 °C.

Vzorek tohoto materiálu byl potom rekrystalován ze směsi isopropylether/hexany (v poměru 1 : 1), čímž byla získána žlutá pevná látka.

Teplota tání: 141–142 °C.

45 Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3$:

vypočteno:	69,69 % C	5,02 % H	17,42 % N
nalezeno:	69,52 % C	5,01 % H	17,57 % N.

50 Příklad 20

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl k suspenzi hydridu sodného, která byla připravena promytím 0,5 gramu 60% suspenze hydridu sodného v oleji hexany a suspendováním zbytku v 10 mililitrech dimethylformamidu DMF, přidán roztok N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu (v množství 3,0 gramy) ve 20 mililitrech dimethylformamidu DMF, což bylo provedeno při teplotě ledové lázně v intervalu deseti minut. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších pěti minut, načež byl přidán roztok propylbromidu (v množství 1,2 mililitru) v 10 mililitrech dimethylformamidu DMF, což bylo provedeno během intervalu pěti minut. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu třiceti minut, načež byla nalita do 10 mililitrů směsi ledu a vody a potom byl tento podíl extrahován ethylacetátem. Organické vrstvy byly shromážděny a tento podíl byl promyt vodou a usušen (nasycený vodný roztok chloridu sodného NaCl, bezvodý síran hořečnatý MgSO_4). Po zfiltrování bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž byly získány 4 gramy hnědého oleje, který byl eluován v koloně naplněné silikagelem směsí 20% ethylacetátu v DCM metodou HPLC. Požadované frakce byly spojeny a zkoncentrovány na hustý žlutý olej (v množství 3,4 gramu). Tento olej byl potom rozpuštěn v etheru, přičemž hodnota pH byla potom upravena na 1 pomocí etherického roztoku HCl a výsledná bílá sraženina byla shromážděna a usušena, čímž bylo získáno 3,4 gramu materiálu. Tento materiál byl rekrystalován ze směsi ethanol/ether (v poměru 1 : 20) za vzniku požadovaného produktu ve formě bílých krystalků.

Výtěžek: 2,7 gramu.
Teplota tání: 193 °C (za rozkladu).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno:	63,84 % C	5,99 % H	13,14 % N
nalezeno:	64,11 % C	6,01 % H	13,20 % N.

Příklad 21

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byl k suspenzi hydridu sodného, která byla připravena promytím 0,6 gramu 60% suspenze hydridu sodného v oleji hexany a suspendováním zbytku v 10 mililitrech chladného dimethylformamidu DMF, přidán roztok N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu ve 25 mililitrech dimethylformamidu DMF. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 5 °C po dobu deseti minut, načež byl přidán roztok brompropanu (v množství 1,4 mililitru) v 10 mililitrech dimethylformamidu DMF. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu třiceti minut, načež byla nalita do 200 mililitrů ledové vody, promíchávána po dobu pěti minut a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla potom promyta vodou a usušena (nasyceným roztokem chloridu sodného NaCl, síranem hořečnatým MgSO_4).

Po zfiltrování této reakční směsi bylo použité rozpouštědlo odpařeno, čímž bylo získáno 3,2 gramu hnědého oleje, který byl potom eluován v koloně naplněné silikagelem směsí 10 % ethylacetátu v DCM metodou HPLC. Požadované frakce byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 2,4 gramu hnědého oleje, který byl potom rozpuštěn ve 40 mililitrech absolutního ethanolu. Hodnota pH této reakční směsi byla potom upravena na 1 přidávkou etherického roztoku HCl, přičemž získaný roztok byl zředěn 400 mililitry etheru. Takto získaná výsledná šedavá sraženina byla shromážděna a usušena, čímž byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek: 2,1 gramu.
Teplota tání: 198–200 °C (za rozkladu).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno:	62,85 % C	5,60 % H	13,74 % N
nalezeno:	62,80 % C	5,60 % H	13,66 % N.

Příklad 22

Postup přípravy 2-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího 2-methyl-1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlorpyridinu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 120 °C po dobu 30 minut a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

Teplota tání: 75–78 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{13}N_3$:

vypočteno:	75,31 % C	5,87 % H	18,82 % N
nalezeno:	75,02 % C	5,88 % H	18,66 % N.

Příklad 23

Postup přípravy N-(3-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího 2-methyl-1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlorpyridinu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 120 °C po dobu 30 minut a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

Analýza pro $C_{14}H_{13}N_3$:

vypočteno:	75,31 % C	5,87 % H	18,82 % N
nalezeno:	75,02 % C	5,88 % H	18,66 % N.

Příklad 23

Postup přípravy N-(3-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího 1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlor-3-methylpyridinu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 90 °C a probíhala po dobu 6 hodin a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

Teplota tání: 78–80 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{13}N_3$:

vypočteno:	75,31 % C	5,87 % H	18,82 % N
nalezeno:	74,98 % C	5,83 % H	18,86 % N.

Příklad 24

Postup přípravy oxalátu N-(3-methyl-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-propyl-1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlor-3-methylpyridinu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 120 °C a probíhala po dobu 20 hodin a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

Teplota tání: 155 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_2H_2O_4$:

vypočteno: 64,21 % C 5,96 % H 11,86 % N
nalezeno: 64,15 % C 5,85 % H 11,69 % N.

5

Příklad 25

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

10

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího 1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlor-3-fluorpyridinu v isopropanolu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 90 °C a probíhala po dobu 4 hodin a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

15

Teplota tání: > 250 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{10}FN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 59,21 % C 4,21 % H 15,93 % N
nalezeno: 59,35 % C 4,36 % H 15,81 % N.

20

Příklad 26

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-chlor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

25

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího 1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 3,4-dichlorpyridinu v isopropanolu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 100 °C a probíhala po dobu 4 hodin a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

30

Teplota tání: > 230 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{10}ClN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 55,73 % C 3,96 % H 15,00 % N
nalezeno: 55,97 % C 4,23 % H 14,64 % N.

35

Příklad 27

Postup přípravy N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

40

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího 2-methyl-1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 4-chlor-3-fluorpyridinu v 1-methyl-2-pyrrolidonu, přičemž tato reakce byla prováděna po dobu 1 hodiny a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1.

45

Teplota tání: 157–158 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{12}FN_3$:

vypočteno: 69,69 % C 5,02 % H 17,42 % N
nalezeno: 69,53 % C 4,95 % H 17,28 % N.

50

Příklad 28

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-chlor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího 3-methyl-1H-indol-1-aminu a hydrochloridu 3,4-dichlorpyridinu v isopropanolu, přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě 80 °C a probíhala po dobu 5 hodin a reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1. Získaný produkt byl rekrystalován z ethanolu.

Teplota tání: 278–280 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{14}H_{12}ClN_3 \cdot HCl$:

vypočteno:	57,16 % C	4,45 % H	14,29 % N
nalezeno:	57,20 % C	4,44 % H	14,28 % N.

Příklad 29

Postup přípravy maleátu N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin-3-karboxaldehydu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu, oxychloridu fosforitého a dimethylformamidu, přičemž reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 6.

Teplota tání: 169–171 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_2$:

vypočteno:	63,79 % C	5,35 % H	10,63 % N
nalezeno:	63,67 % C	5,38 % H	10,58 % N.

Příklad 30

Postup přípravy maleátu N-propyl-N-(4-pyridyl)-3-ethenyl-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-amin-3-karboxaldehydu, methyltrifenyfosfoniumbromidu a t-butoxidu draselného, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 8. Získaný produkt byl rekrystalován ze směsi methanol/ether.

Teplota tání: 157–158 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	67,16 % C	5,89 % H	10,68 % N
nalezeno:	68,87 % C	5,76 % H	10,56 % N.

Příklad 31

Postup přípravy maleátu 3-ethyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena hydrogenací 3-ethenyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 9.

Teplota tání: 133–134 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{21}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,82 % C	6,37 % H	10,63 % N
nalezeno:	66,73 % C	6,40 % H	10,62 % N.

Příklad 32

Postup přípravy maleátu N-butyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

5

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 1-brombutanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaný produkt byl potom rekrystalován ze směsi ethanol/ether (v poměru 1:10).

10

Teplota tání: 108–110 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,13 % C	6,08 % H	11,02 % N
nalezeno:	66,10 % C	6,05 % H	11,04 % N.

15

Příklad 33

Postup přípravy maleátu N-(2-propinyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

20

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a propargylbromidu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaný produkt byl potom rekrystalován ze směsi ethanol/ether (v poměru 1:10).

25

Teplota tání: 107–109 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{13}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,11 % C	4,72 % H	11,56 % N
nalezeno:	66,04 % C	4,96 % H	11,45 % N.

30

Příklad 34

Postup přípravy maleátu N-(2-methylpropyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

35

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

40

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 1-brom-2-methylpropanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

Teplota tání: 101–103 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

45

vypočteno:	66,13 % C	6,08 % H	11,02 % N
nalezeno:	66,03 % C	6,09 % H	11,01 % N.

Příklad 35

50

Postup přípravy maleátu N-pentyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 1-brompentanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční

postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaný produkt byl potom rekrystalován ze směsi ethanol/ether (v poměru 1:9).

Teplota tání: 91–93 °C.

5 Analýza pro $C_{18}H_{21}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,82 % C	6,37 % H	10,63 % N
nalezeno:	66,70 % C	6,29 % H	10,55 % N.

10 Příklad 36

Postup přípravy maleátu N-(1-methylpropyl)-4-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

15 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 2-brombutanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaný produkt byl potom rekrystalován ze směsi ethanol/ether.

Teplota tání: 117–118 °C.

20 Analýza pro $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,13 % C	6,08 % H	10,02 % N
nalezeno:	65,78 % C	5,97 % H	10,98 % N.

25 Příklad 37

Postup přípravy maleátu N-(1-methylethyl)-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

30 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 2-brompropanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaný produkt byl potom rekrystalován ze směsi methanol/ether.

Teplota tání: 121–123 °C.

35 Analýza pro $C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	65,38 % C	5,76 % H	11,44 % N
nalezeno:	65,28 % C	5,81 % H	11,36 % N.

40 Příklad 38

Postup přípravy maleátu 2-methyl-N-propyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu.

45 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího 2-methyl-N-(4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a 1-brompropanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

Teplota tání: 155–156 °C.

50 Analýza pro $C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$:

vypočteno:	66,13 % C	6,08 % H	11,02 % N
nalezeno:	65,78 % C	6,08 % H	10,82 % N.

Příklad 39

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-(2-propenyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu.

5

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu a allylbromidu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

10 Teplota tání: 185–187 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{16}FN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 64,25 % C 5,39 % H 13,22 % N
nalezeno: 64,15 % C 5,39 % H 13,08 % N.

15

Příklad 40

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-chlor-4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-aminu.

20 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího N-(3-chlor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a propylbromidu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

Teplota tání: 202 °C (za rozkladu).

25 Analýza pro $C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 59,63 % C 5,32 % H 13,04 % N
nalezeno: 60,01 % C 5,31 % H 12,94 % N.

30 Příklad 41

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-(2-propinyl)-1H-indol-1-aminu.

35 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu a propargylbromidu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaná látka byla potom rekrystalována ze směsi methanol/ether (v poměru 1 : 5).

Teplota tání: 211–212 °C.

40 Analýza pro $C_{16}H_{12}FN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 63,68 % C 4,34 % H 13,93 % N
nalezeno: 63,46 % C 4,20 % H 13,72 % N.

45 Příklad 42

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-N-(2-propinyl)-1H-indol-1-aminu.

50 Podle tohoto příkladu byla požadovaná titurní sloučenina připravena z výchozího N-(3-fluor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu a propargylbromidu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4. Získaná látka byla potom rekrystalována ze směsi methanol/ester (v poměru 1 : 5).

Teplota tání: 206–207 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{14}FN_3 \cdot HCl$:

vypočteno:	64,66 % C	4,79 % H	13,30 % N
nalezeno:	64,49 % C	4,70 % H	13,18 % N.

5

Příklad 43

Postup přípravy N-(3-fluor-4-pyridyl)-2-methyl-N-propyl-1H-indol-1-aminu.

10

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(3-fluor-4-pyridyl)-2-methyl-1H-indol-1-aminu a 1-bromopropanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

15

Teplota tání: 5 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{18}FN_3$:

vypočteno:	72,06 % C	6,40 % H	14,83 % N
nalezeno:	71,76 % C	6,51 % H	14,48 % N.

20

Příklad 44

Postup přípravy N-(3-chlor-4-pyridyl)-3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-aminu.

25

Podle tohoto příkladu byla požadovaná titulní sloučenina připravena z výchozího N-(3-chlor-4-pyridyl)-3-methyl-1H-indol-1-aminu a 1-bromopropanu za pomoci hydridu sodného NaH, přičemž tento reakční postup byl prováděn v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 4.

30

Teplota tání: 68–70 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{18}ClN_3$:

vypočteno:	68,10 % C	6,05 % H	14,02 % N
nalezeno:	67,99 % C	6,01 % H	14,01 % N.

35

Příklad 45

Postup přípravy hydrochloridu N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-1-aminu.

40

Podle tohoto příkladu byl k ochlazenému roztoku N-(3-fluor-4-pyridyl)-1H-indol-1-aminu (v množství 2,9 gramu) v 70 mililitrech suchého tetrahydrofuranu THF přidán t-butoxid draselný (v množství 1,7 gramu), přičemž takto připravená reakční směs byla promíchávána při teplotě 0 °C po dobu deseti minut. K této reakční směsi byl potom přidán roztok allylbromidu (v množství 1,3 mililitru) v 10 mililitrech tetrahydrofuranu THF. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin, načež byla nalita do 100 mililitrů vody, potom byl tento podíl promícháván po dobu 5 minut a extrahován ethylacetátem (celkem 3×). Organická vrstva byla promyta vodou a usušena (nasyceným roztokem chloridu sodného NaCl, bezvodým síranem hořečnatým $MgSO_4$). Po zfiltrování této reakční směsi byl filtrát zkoncentrován za vzniku oleje (v množství 3 gramy), který byl potom eluován v koloně naplněné oxidem křemičitým směsí 50 % ethylacetátu a DCM metodou HPLC. Požadované frakce byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž byl získán olej (v množství 2,0 gramy), který byl potom rozpuštěn v ethanolu. Hodnota pH byla upravena na 1 etherickým roztokem HCl a potom byl tento roztok

50

zředěn etherem. Získaná výsledná sraženina byla potom shromážděna a usušena, čímž byl získán požadovaný produkt.

Výtěžek: 2,0 gramy.

5 Teplota tání: 204–205 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{14}FN_3 \cdot HCl$:

vypočteno: 63,26 % C 4,98 % H 13,83 % N

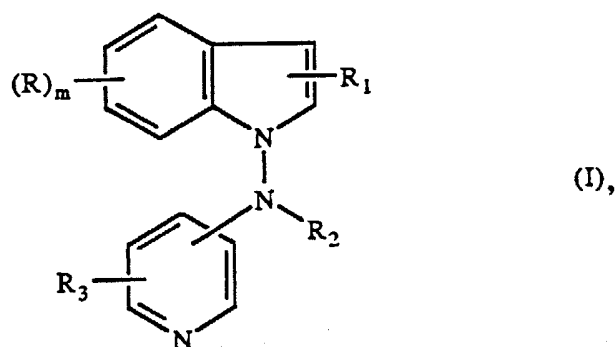
nalezeno: 63,25 % C 4,98 % H 13,70 % N.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití indolaminových derivátů obecného vzorce I



20 ve kterém znamená:

m číslo 0, 1 nebo 2,

25 R představuje atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenyloalkoxy skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, nitroso skupinu, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

30 R_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

35 R_3 znamená atom vodíku, halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení obsesivních nutkavých poruch.

40 2. Použití podle nároku 1, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém m znamená 0 nebo 1.

45 3. Použití podle nároků 1 nebo 2, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu nebo nitroso skupinu.

4. Použití podle nároků 1 až 3, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R je vázán na 5-polohu.
5. Použití podle nároků 1 až 4, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a tento substituent je vázán na 3-polohu.
6. Použití podle nároků 1 až 5, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.
7. Použití podle nároků 1 až 6, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom fluoru nebo chloru.
8. Použití podle nároků 1 až 7, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém pyridylová skupina je vázána na 4-polohu.
9. Použití podle nároku 8, kde se použije indolaminový derivát obecného vzorce I, ve kterém R₃ je vázán na 3-polohu.
10. Použití podle nároku 1, přičemž se použije N-(3-fluor-4-pyridyl)-N-propyl-3-methyl-1H-indol-1-amin.
11. Použití podle nároku 1, přičemž se použije N-(4-pyridyl)-N-propyl-1H-indol-1-amin.

Konec dokumentu
