ROMANIA

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENŢII ŞI MĂRCI
Bucureşti

(11) Nr. brevet: 110943 B1
(51) Int.Cl.[6] C 07 D 209/12;
C 07 D 451/14// A 61 K 31/40

(12) # BREVET DE INVENTIE

Hotarârea de acordare a brevetului de invenţie poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 92-200150

(22) Data de depozit: 13.02.92

(30) Prioritate:

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.05.96 BOPI nr. 5/96

(45) Data eliberării şi eliberării şi publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecţionare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internaţională PCT:
Nr.

(87) Publicare internaţională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0189002 A_2; 0353983 A_2; WO 091/01316

(71) Solicitant: SANDOZ LTD - Basel, CH

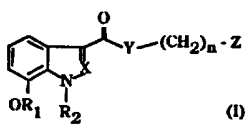
(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Arnold Keith Dixon, Rudolf Karl Andreas Giger, CH

Mandatar: S.C. ROMINVENT S.A., Bucureşti, RO

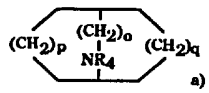
(54) Derivaţi de indol - 3,7-disubstituiţi şi procedee de preparare a acestora

(57) **Rezumat:** Prezenta invenţie se referă la derivaţi de indol 3,7-disubstituiţi şi la procedee de obţinere a acestora, compuşii menţionaţi prezentând proprietăţi antagoniste 5-HT_3 sunt indicaţi pentru tratarea tulburărilor psihice. Derivaţii, conform invenţiei, sunt caracterizaţi prin formula structurală I:

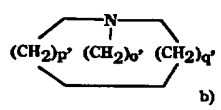


(I)

în care R_1 este achil, R_2 este H, alchil C_{1-7}, alchenil C_{3-6}, alchinil C_{3-10}, cicloalchil C_{3-7}, cicloalchil C_{3-7} alchil C_{1-4}, fenil, fenilalchil C_{1-3}, alchil C_{1-6} carbonil, alchil C_{1-6}- oxicarbonil, carbamoil, sulfamoil sau *mono* - sau dialchil C_{1-6} carbamoil sau sulfamoil, X este CH sau N şi Y este NR_3 sau O, R_3 fiind hidrogen sau alchil C_{1-6} sau X+Y împreună sunt C-A-N sau C-A-CH, în care A este CH=CH sau - $(CH_2)_m$-, *m* fiind 2 sau 3, iar Z este un rest cu formula



a)



b)

Compuşii conform invenţiei se obţin prin procedee convenţionale, pornind de la materii prime corespunzătoare.

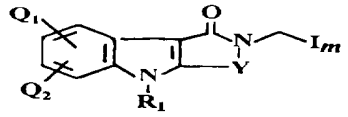
Revendicări: 6

RO 110943 B1

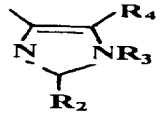
Prezenta invenție se referă la derivați de indol - 3,7 - disubstituiți și la procedee de obținere a acestora, produsele menționate fiind utilizate în tratamentul tulburărilor de natură psihică.

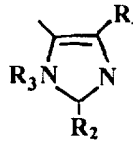
Se cunosc compuși cu rol de antagoniști puternici și selectivi ai receptorilor "neuronici" 5-hidroxitriptaminei, utilizați în tratamentul tulburărilor psihice, ca : schizofrenia și mania, în tratamentul anxietății, durerii, migrenei și simptomelor disfuncției gastrointestinale, precum dispepsia, ulcer peptic, reflux esofagian (**EP 0 353 983 A_2**).

Acești compuși sunt caracterizați prin formula generală redată mai jos:

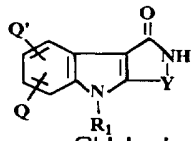


în care I_m reprezintă o grupare imidazolil cu formula:



sau , ceilalți substituenți având semnificații bine definite, putând fi utilizați ca atare sau sub formă de săruri acceptabile fiziologic, sub formă de solvați sau compoziții ale acestora, condiționați în diferite formulări.

Derivații menționați pot fi preparați prin procedee generale în sine cunoscute.

Un procedeu general care stă la baza obținerii compușilor prezentați mai sus, constă în alchilarea unui produs cu formula  cu un compus cu formula X - I_m în care X este: o grupare $-CH_2L_1$,L fiind o grupă de protecție, reacția desfășurându-se în solvenți inerți și în prezență de baze sau acizi în funcție de natura grupării L.

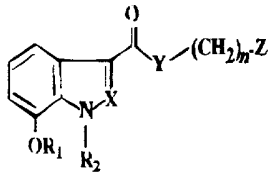
Se cunosc, de asemenea, acizi carboxilici *mono* sau biciclici sau esteri și amide ale acizilor carboxilici heterociclici cu alcooli ciclici sau amine ciclice, care conțin atom de azot în ciclu, folosiți în tratamentul tulburărilor gastrointestinale induse de

serotonină, prin acțiunea asupra receptorilor 5-HT_3 (**EP 018002**).

O altă clasă de derivați care prezintă o activitate antagonistă receptorilor de 5-HT_3, este constituită din aril amide și aril esteri care au o catenă laterală azabiciclică (**EP-0200444 A_2**).

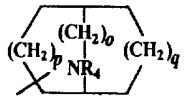
Din acea grupă, fac parte și compușii revendicați în cererea (PCT/**GB 90/01110**) și anume derivați de 9-*aza* biciclo [3.3.1] nonan.

Prezenta invenție se referă la derivați de indol 3,7-disubstituiți reprezentați prin formula generală I:

 în care :

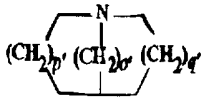
(I)

R_1 este alchil C_{1-4} și R_2 este hidrogen, alchil C_{1-7}, alchenil C_{3-6}, alchinil C_{3-10}, cicloalchil C_{3-7},cicloalchil C_{3-7} alchil C_{1-4}, fenil,fenilalchil C_{1-3}, alchil C_{1-6} carbonil, alchil C_{1-6} oxicarbonil, carbamoil, sulfamoil sau *mono*- sau dialchil C_{1-6} carbamoil sau - sulfamoil, X este CH sau N și Y este NR_3 sau O,R_3 fiind hidrogen sau alchil C_{1-6}, sau X+Y împreună sunt C-A-N sau C-A-CH, în care A este -CH=CH- sau - $(CH_2)_m$-, *m* fiind 2 sau 3, *n* este 0,1 sau 2 și Z este un rest cu formula (a).



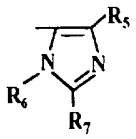
(a)

în care O este O, *p* este 0,1 sau 2 și *q* este 0,1 sau 2 sau o este 1, *p* este O și *q* este O sau 1, și R_4 este hidrogen, alchil C_{1-7}, cicloalchil C_{3-6}, fenilalchil C_{1-4}, opțional *mono* sau disubstituit prin halogen, alchil C_{1-4} sau alcoxi C_{1-4}, sau un rest cu formula (b):

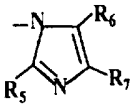


(b)

în care *o'* este 1,2 sau 3, *p'* este O sau 1 și *q'* este O sau 1 sau un rest cu formula (c) sau (d):



(c)



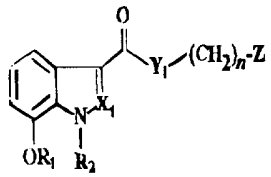
(d)

în care unul dintre R_5,R_6 și R_7 este hidrogen, alchil C_{1-6}, cicloalchil C_{3-7}, alchenil C_{2-6}, fenil sau fenilalchil C_{1-3} și ceilalți doi sunt independent hidrogen sau alchil C_{1-6}, cu condiția ca Z să nu fie (d), când *n* este 0 și Y este NR_3 sau (cu X) N-A-C,

sau R_1 este hidrogen, R_2,X,Y și *n* sunt așa cum au fost definiți mai sus și Z este un rest cu formula (b) sau (c), așa cum s-a definit mai sus, sub formă liberă sau sub formă de sare sau complex.

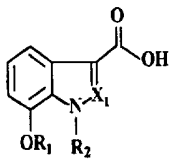
Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie procedeele de preparare ale derivaților de indol 3,7 - disubstituiți.

Pentru obținerea unui derivat cu formula Ia, sub formă liberă sau sub formă de sare sau complex:



(Ia)

în care R_1,R_2,n și Z au semnificațiile de mai sus, X_1 este CH sau *n* și Y_1 este NR_3 sau O, se condensează un compus cu formula II:



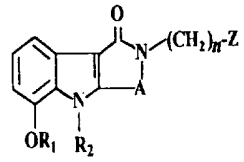
(II)

în care R_1,R_2 și X_1 au semnificațiile menționate mai sus, sau un derivat reactiv al acestuia, cu un compus cu formula III.

$$HY_1\text{-}(CH_2)_n\text{-}z \qquad (III)$$

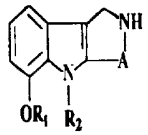
în care *n*, Z și Y_1 au semnificațiile prezentate anterior.

Pentru obținerea unui derivat cu formula Ib



(Ib)

în care R_1,R_2,A, *n* și Z au aceleași semnificații de mai sus, se alchilează un compus cu formula IV



(IV)

în care R_1,R_2 și A sunt prezentați ca în formula generală I, cu un compus cu formula V

$$B\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z$$

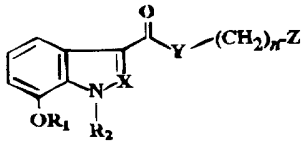
în care *n* și Z au semnificațiile date anterior și B este o grupare scindabilă.

Procedeul pentru obținerea unui compus cu formula generală I constă în deprotejarea oricărei forme protejate a compusului cu formula I și recuperarea compusului cu formula I rezultat sub formă liberă sau sub formă de sare sau complex.

Avantajele prezentei invenții se desprind din eficiența derivaților de indol 3,7-disubstituiți în tratarea unor tulburări psihice, în special a tulburărilor afective, a psihozelor, depresiilor, întrucât acționează ca antagoniști specifici pentru serotonină.

Așa cum s-a menționat, prezenta invenție se referă la derivați de indol 3,7-disubstituiți la prepararea lor, și la utilizarea lor ca medicamente.

In mod particular, prezenta invenție se referă la un compus de formula I:



(I)

în care : R_1 este alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, și R_2 este hidrogen, alchil C_{1-7}.

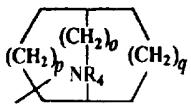
alchenil C_{3-6}, alchinil C_{3-10}, cicloalchil C_{3-7}, cicloalchijl C_{3-7} alchil C_{1-4}, fenil, fenil alchil C_{1-3}, alchil C_{1-6} carbonil, alchil C_{1-6} oxi-carbonil, carbamoil, sulfamoil, sau *mono-* sau dialchil C_{1-6} carbamoil sau sulfamoil,

X este CH sau N și

Y este NR_3 sau O, R_3 fiind hidrogen sau alchil C_{1-6} sau

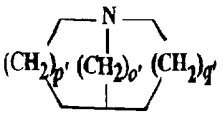
X+Y împreună sunt C-A-N sau C-A-CH, unde A este CH=CH sau -(CH)-, *m* fiind 2 sau 3,

n este 0, 1 sau 2 și Z este un rest de formula (a)



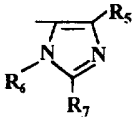
(a)

unde *o* este 0, *p* este 0,1 sau 2 și *q* este 0,1 sau 2 sau *o* este 1, *p* este 0 și *q* este 1, și R_4 este hidrogen, alchil C_{1-7}, cicloalchil C_{3-6}, fenil-alchil C_{1-4}, opțional *mono* sau disubstituit prin halogen, alchil C_{1-4} atomi de carbon sau alcoxi C_{1-4} sau un rest de formula (b):

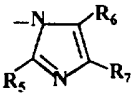


(b)

unde *o'* este 1,2 sau 3, *p'* este 0 sau 1 și *q'* este 0 sau 1, sau un rest de formula (c) sau (d):



(c)



(d)

unde unul din R_5, R_6 și R_7 este hidrogen, alchil C_{1-6}, cicloalchil C_{3-7}, alchenil C_{2-6}, fenil sau fenilalchil C_{1-3}, iar ceilalți doi independent sunt reprezentați de hidrogen sau alchil C_{1-6}, cu condiția ca Z să nu fie (d) când *n* este 0 și Y este NH_3 sau (cu X) N-A-C, sau R_1 este reprezentat de hidrogen, R_2,X,Y și *n* sunt asemenea celor definiți mai sus, și *z* este definit ca mai sus, dar nu un rest de formula (a) când X este N, în forma liberă sau de sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic sau sub formă de complex, pentru utilizarea ca medicament.

R_1 este preferabil alchil, mai preferabil metil.

R_2 este preferabil hidrogen sau alchil C_{1-7}.

In radicalul R_2, alchilul C_{1-7} este de preferință un alchil C_{1-4}, mai preferabil metil, alchenilul C_{3-6} este de preferință alchenil, C_{3-4}, alchinilul C_{3-10} este de preferință alchinil C_{3-4}, cicloalchil C_{3-7} este de preferință cicloalchil C_{3-6}, cicloalchil C_{3-7} alchil C_{1-4} este de preferință cicloalchil C_{3-6} metil, fenilalchil C_{1-3} este de preferință benzil, alchil C_{1-6} carbonil este de preferință alchil C_{1-4} carbonil, alchil C_{1-6} oxicarbonil este de preferință alchil C_{1-4} oxicarbonil și dialchil C_{1-6} carbamoil și sulfamoil sunt de preferință dimetilcarbamoil și dimetil sulfamoil.

R_3 este preferabil hidrogen sau metil.

R_4 în formula (a) este preferabil hidrogen sau alchil C_{1-4}, mai preferabil metil.

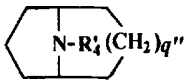
De preferință, unul din R_5, R_6 și R_7 în (c) și (d) este metil, iar ceilalți doi sunt hidrogen. Mai preferabil, R_5 este metil și R_6 și R_7 sunt hidrogeni.

Când X+Y împreună sunt C-$(CH_2)_m$-CH, *m* este preferabil 2.

In formula (a), preferabil *o* ,*p* și *q* sunt 1 sau *p* este 1 și *q* este 2.

Când Z este de formula (a) sau (b), *n* este preferabil 0. Când Z este de formula (c) sau (d), *n* este preferabil 1.

Intr-un grup de compuși de formula I, R_1 este alchil C_{1-4}, R_2 este hidrogen, X este CH, Y este O sau NH, *n* este 0 și Z este de formula a':



(a') în care R'_4 este metil,etil sau propil și *q''* este 0,1 sau 2.

In funcție de natura substituenților definiți mai sus, carbonii asimetrici pot fi prezenți în moleculă. Acesta este cazul pentru exemplul în care X÷Y împreună sunt C-A-CH. Toți izomerii optici cât și amestecurile lor care includ amestecurile racemice, fac parte din prezenta invenție.

In plus, în funcție de natura restului Y-$(CH_2)_n$-Z, compușii pot fi prezenți în configurații exo sau endo. Nomenclatura exo/endo este bine cunos-

în literatura de specialitate. Atât forma exo cât și forma endo, cât și amestecurile lor cu referire la compușii invenției fac parte din aceasta.

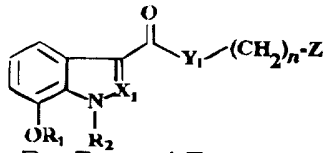
Izomerii endo sunt preferați.

Compușii de formula I pot exista în formă liberă sau sub formă de săruri. Sărurile corespunzătoare includ sărurile de adiție de acid și sărurile cuaternare de amoniu.

Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie compușii cu formula I, în care: R_1 este alchil C_{1-4} și R_2, X,Y și Z sunt definiți ca mai sus sau R_1 este hidrogen, R_2,X,Y și *n* sunt definiți ca mai sus și Z este un rest de formula (b) sau (c) definit mai sus.

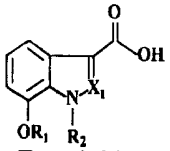
Compușii de formula I pot fi preparați prin procedee care cuprind următoarele variante :

a/ în scopul obținerii unui compus de formula Ia:



(Ia)

în care R_1, R_2, *n* și Z sunt asemenea celor definiți mai sus, X_1 este CH sau N și Y_1 este NR_3 sau O, R_3 fiind asemenea celui definit mai sus, condensarea unui compus de formula II:



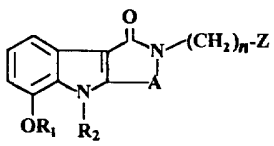
(II)

în care R_1,R_2 și X_1 sunt asemenea celor definiți mai sus, sau un derivat reactiv al acestuia, cu un compus de formula III

$$HY_1\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z \qquad (III)$$

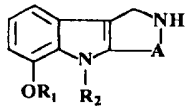
în care *n*, Z și Y_1 sunt definiți mai sus, sau

b/ pentru producerea unui compus de formula Ib:



(Ib)

unde R_1, R_2, A, *n* și Z sunt definiți ca mai sus, se alchilează unui compus de formula IV:



(IV)

unde R_1,R_2 și A sunt asemenea celor definiți mai sus, cu un compus de formula V:

$$B\text{-}(CH)_n\text{-}Z$$

unde *n* și Z sunt asemenea celor definiți anterior și B este o grupă scindabilă sau

c/ deprotejarea unei forme protejate a compusului de formula I pentru a obține un compus de formula I, și recuperarea compusului rezultat de formula I ca atare sau ca sare rezultată prin adiție de acid sau o sare cuaternată de amoniu a acestuia. Procedeul din etapa a/ pentru a obține amida sau esteri poate fi efectuat în manieră convențională pentru compușii analogi. De exemplu, gruparea acidului carboxilic poate fi activată în forma derivatului acid reactiv, în special pentru producerea amidelor. Derivații acizi reactivi corespunzători pot fi formați prin reacționarea cu N,N'-carbonil-diimidazol, producându-se un intermediar al acidului carboxilic, în speță imidazolida, sau cu N-hidroxi-succinimida.

În mod alternativ, o halogenură acidă, de exemplu o clorură acidă, poate fi utilizată, de exemplu, cum ar fi cea produsă prin reacția cu o clorură de oxalil.

Pentru producerea esterilor, alcoolul (compusul de formula III în care Y_1 este O) poate fi convențional reacționat cu un compus de formula II sau un derivat reactiv al acestuia. Reacția poate fi efectuată la o temperatură în intervalul temperatură ambiantă și 70°C. Convenabil, se poate utiliza un solvent organic, cum ar fi acetatul de etil. Alcoolul poate fi utilizat de asemenea sub forma unei sări de metal alcalin, preferabil sarea de litiu. Astfel de săruri pot fi obținute printr-o manieră convențională, de exemplu,

prin reacționarea unui *n*-butil litiu cu alcoolul, în tetrahidrofuran. Dacă se dorește o amină heterociclică sau terțiară, de exemplu, piridina sau trietilamina poate fi prezentă, în special, pentru producerea amidelor. Temperaturi de reacție corespunzătoare pot fi temperaturile de la aproximativ -10 la aproximativ 10°C. Alți solvenți organici inerți adecvați includ, de exemplu, eterul sau dimetoxietanul.

In aceste reacții, configurația endo sau exo a radicalului Y_1-$(CH_2)_n$-Z e bine să fie menținută. Compusul de formula III poate fi reacționat dacă se dorește ca un amestec de izomeri endo și exo și izomerii puri endo sau exo pot fi izolați, de exemplu, prin cromatografiere sau prin cristalizare.

Alchilarea conform variantei de procedeu b), conform invenției, poate fi efectuată în mod convențional pentru compușii analogi. L este preferabil un atom de halogen.

Reacția de deprotejare a etapei c) a procedeului conform invenției este în mod special potrivită pentru obținerea compușilor cu grupări amino secundare. Exemple de grupări de protejare pot include grupările acetil sau benzil. Grupa de protejare poate fi îndepărtată în mod analog procedeelor cunoscute în literatura de specialitate, de exemplu hidrogenare. Hidrogenarea poate fi efectuată în prezența paladiului pe cărbune activ, la temperatura camerei sau la o temperatură ușor mai ridicată. Solvenți corespunzători includ acidul acetic, acetatul de etil sau etanolul.

Compușii de formula I pot fi izolați și purificați într-o manieră convențională.

Cât timp producerea unei materii prime nu este descrisă în mod expres în cadrul prezentei invenții, aceasta este cunoscută sau poate fi făcută prin procedeele analoage cunoscute sau în manieră analoagă celei descrise în cadrul descrierii invenției, cum ar fi cele din exemplu.

Compușii de formula I în forma de bază liberă pot fi transformați în forma de săruri. De exemplu, sărurile prin adiție de acid pot fi produse în manieră convențională, prin reacționarea cu un acid corespunzător, de exemplu acid clorhidric, acid malonic, acid bromhidric, acid maleic, acid malic, acid fumaric, acid oxalic și acid tartric. Sărurile de amoniu cuaternare ale compusului de formula I pot fi produse în manieră convențională, de exemplu prin reacționarea cu iodură de metil.

In exemplul următor, toate temperaturile sunt în °C și sunt necorectate.

Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a invenției.

Exemplul 1. Esterul (1 α H, 5 α H)-8-metil-8-azabiciclo/3.2.1/oct-3- α-il-al acidului 7-Metoxi-1H-indol-3-carboxilic

19,1 g de acid 7-metoxi-1H-indol-3-il carboxilic se suspendă în 300 ml de acetat de etil. Se adaugă apoi 10 ml clorură de oxalil, pe parcursul a 30 min, la temperatura camerei. Soluția roșu-brun rezultată este agitată timp de 3 h la temperatura camerei și apoi concentrată la 2/3 din volumul original. O soluție de 14 g tropină în 50 ml acetat de etil se adaugă în picături la prima soluție, la temperatura de aproximativ 50°C și apoi, peste noapte, la temperatura camerei. Suspensia rezultată se dizolvă prin adăugare de apă și amestecul este extras de trei ori cu acetat de etil și apoi spălat cu acid clorhidric 2N.

Faza acidă este alcalinizată cu carbonat de potasiu, extrasă de trei ori cu CH_2Cl_2 și evaporată, obținându-se astfel compusul din titlu cu punct de topire 298...299°C (cu descompunere).

Compușii de formula I în forma de compus liber sau sub formă de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic și complecși (incluși aici drept compuși ai invenției) nu au fost descriși în literatură ca medicamente. Proprietățile valoroase farmacologice prezentate de compușii, conform invenției, au fost verificate pe teste pe animale, fapt ce îi recomandă pentru terapie.

In mod particular, compușii conform prezentei invenții prezintă activitate sociotropică (A.K.Dixon, și colaboratorii, *Adv.Study, Behav.*,1990, 19, 171...204), de exemplu prin testul intrus cu șoareci, așa cum îl prezintă A.K.Dixon, *Triangle*,

198, 21, 95...105. In acest test, compușii conform prezentei invenții au o creștere legată de doză, a activității sociale orientate, după administrarea la doze de la aproximativ 0,01 la 100 μg/kg. Aceste activități sunt evidente după administrarea orală sau parenterală și afectează investigarea socială (mărită) și ambivalența defensivă (scăzută).

Compușii conform prezentei invenții de asemenea influențează comportarea socială, așa cum s-a demonstrat în restul efectuat de K.A.Dixon și colaboratorii, *Adv.Study Behav.*, 19, 171, (1990), în care masculi crescuți separat,în spații individuale, sunt puși la un loc într-o cușcă mare, cu care nu sunt familiarizați, după care se înregistrează acțiunile lor și posturile lor în colectivitate. In acest test, un partener din perechea menționată primește, fie un compus de testat, fie un vehicul intraperitoneal cu 45 min înaintea încadrării sociale. Când este administrat intraperitoneal la doze de la aproximativ 0,01 la 100 μg/kg, compușii conform invenției au efecte asupra comportamentului social al șoarecilor, de exemplu, ei cresc investigarea în colectivitate.

Compușii conform prezentei invenții de asemenea reduc creșterea corticosteronului din plasmă, indusă la șoareci prin prezența unui șoarece mascul agresiv, dar inaccesibil. Compușii conform prezentei invenții când sunt luați pe cale orală, timp de 14 zile, la doze de la aproximativ 0,1 la 10 mg/kg, reface nivelul corticosteronului din plasmă, la normal.

Mai mult, compușii conform prezentei invenții prezintă proprietăți antagoniste $5HT_3$, după cum se evidențiază în continuare. In urma testelor la care au fost supuși, ei au manifestat :

1/- proprietăți de legare puternică și selectivă la situsurile de lagăre a 5-HT3, de exemplu, la celulele N1E-115, măsurată conform metodei prezentată de D.Hoyer și H.C. Neijt, în *Mol.Pharm.*, 33, pp. 303...309. Compusul din exemplul prezent are o valoare a lui pK_d de 8,87 ± 0,01.

2/- efect promotor asupra golirii gastrice la șobolani, așa cum se indică în testele standard *in vivo*, când se administrează intraperitoneal la doze de aproximativ 0,01 la aproximativ 1 mg/kg. Compușii de testat se administrează 15 min înaintea administrării a 25 sfere de sticlă și se măsoară golirea gastrică la 5, 10, 15 și 30 min după administrarea sferelor. Compusul din exemplu are o ED_{50} de 2,0 mg/kg i.p.

3/- blochează reflexul Benzold Jarisch, de exemplu, așa cum se demonstrează în metoda de testare, conform lui J.R.Fozard, *Naunyn-Schmiedeber's Arch.Pharmacol.*, 326, pp. 36...44 (1984). Compusul din exemplu are ID_{50} de 70 μg/kg.

Compușii conform prezentei invenții sunt în consecință indicați pentru tratarea tulburărilor psihice, în particular pentru tratamentul anxietății de diferite etiologii și a tulburărilor legate de stress. Compușii conform invenției sunt de asemenea indicați pentru tratamentul tulburărilor, cum ar fi izolări din societate, tulburări afective, psihoze, depresii, tulburări congnitive, tulburări de vigilență, de exemplu, boli geriatrice, tulburări panicarde, agorafobie, tulburări compulsive obsesive.

O doză zilnică indicată este în domeniul de la 0,01 la aproximativ 5 mg de compus conform invenției, convenabil administrat, de exemplu, în doze divizate până la de patru ori pe zi.

Dintre compușii invenției, compusul din exemplu este preferat.

Compușii conform invenției pot fi administrați în formă liberă sau ale sării acceptabile din punct de vedere farmaceutic sau sub formă de complex. Astfel de săruri pot fi preparate în maniera convenabilă convențională și prezintă același ordin de activitate ca și compușii liberi.

Prezenta invenție are ca obiect și obținerea unei compoziții farmaceutice cuprinzând un compus conform invenției în asociație cu un diluant acceptat din punct de vedere farmaceutic sau un purtător. Astfel de compoziții pot fi formulate în manieră convențională.

Compușii de formula I în forma

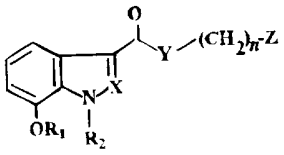
liberă sau forma de sare sau forma de complex nu au fost niciodată prezentați în mod specific în literatura de specialitate, cu excepția următorilor :

Ester (1H,5H)-8-metil-8-aza-biciclo/3,2,1/oct-3-il acidului 7-hidroxi-1H-indol-3-carboxilic care a fost menționat în *Mol.toxicol.*I, pp. 341...350, 1987, ca un posibil metabolit minor produs în metabolismul *în vitro* al esterului (1H,5H)-8-metil-8-aza-biciclo/3,2,1/oct-3-ila cidului 1H-indol-3-carboxilic prin celule diferențiate de șobolan și hepatom uman;

1,2,3,9-tetrahidro-8-hidroxi-9-metil-3-/(-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-4H-carbazol-4-onă care a fost menționat în *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.25* (supl.1), 7S-7.7.1989, ca un metabilit al 1,2,3,9-etrahidro-9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-il)metil/-4H-carbazol-4-onă.

Revendicări

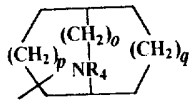
1. Derivați de indoli-3,7-disubstituiți, **caracterizați prin aceea că**, sunt reprezentați de formula I :



(I)

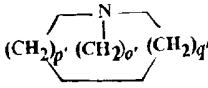
în care :

fie R_1 este alchil C_{1-4} și R_2 este hidrogen, alchil C_{1-7}, alchenil C_{3-6} alchinil C_{3-10}, cicloalchil C_{3-7}, cicloalchil C_{3-7} alchil C_{1-4}, fenil, fenilalchil C_{1-3}, alchil C_{1-6} carbonil, alchil C_{1-6} oxicarbonil, carbamoil, sulfamoil sau *mono-* sau dialchil C_{1-6} carbamoil sau -sulfamoil, X este CH sau N și Y este NR_3 sau O,R_3 fiind hidrogen sau alchil C_{1-6}, sau X+Y împreună sunt C-A-N sau C-A-CH în care A este -CH=CH- sau -$(CH_2)_m$-,*m* fiind 2 sau 3, *n* este 0,1 sau 2 și Z este un rest cu formula (a)



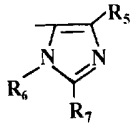
(a)

în care *o* este 0, *p* este 0,1 sau 2 și *q* este 0,1 sau 2 sau *o* este 1, *p* este 0 și *q* este 0 sau 1, și R_4 este hidrogen, alchil C_{1-7}, cicloalchil C_{3-6}, fenilalchil C_{1-4}, *mono* sau disubstituit opțional cu halogen, alchil C_{1-4} sau alcoxi C_{1-4}, sau un rest cu formula (b)

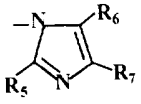


(b)

în care *o'* este 1,2 sau 3, *p'* este 0 sau 1 și *q'* este 0 sau 1 sau un rest cu formula (c) sau (d):



(c)

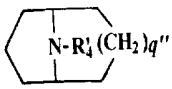


(d)

în care unul dintre R_5, R_6 și R_7 este hidrogen, alchil C_{1-6}, cicloalchil C_{3-7}, alchenil C_{2-6}, fenil sau fenilalchil C_{1-3} și ceilalți doi sunt independent hidrogen sau alchil C_{1-6}, cu condiția ca Z să nu fie (d) când *n* este 0 și Y este NR_3 sau (cu X) N-A-C,

sau R_1 este hidrogen, R_2, X, Y și *n* sunt așa cum au fost definiți mai sus și Z este un rest cu formula (b) sau (c) așa cum s-a definit mai sus, sub formă liberă sau sub formă de sare sau complex.

2. Compus cu formula I conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, R_1 este alchil C_{1-4}, R_2 este hidrogen, X este CH, Y este O sau NH, *n* este 0 și Z are formula (a'):

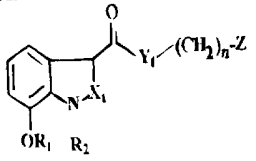


(a')

în care R'_4 este metil, etil sau propil și *q''* este 0,1 sau 2.

3. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, este esterul (1αH,5αH)-8-metil-8-azo-biciclo/3,2,1/-oct-3α-il al acidului 7-metoxi-1H-indol-3-carboxilic- sub formă liberă sau sub formă de sare sau complex.

4. Procedeu pentru obținerea unui compus cu formula Ia, în formă liberă sau sub formă de sare sau complex:

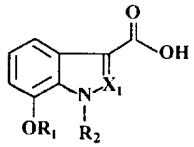


(Ia)

în care R_1, R_2, *n* și Z au semnificațiile date în revendicarea 1, X_1 este CH sau N

VERSIUNE CORECTATĂ - CORRECTED VERSION
Semnalat în: / Reffered to in: BOPI 11/1997

și Y_1 este NR_3 sau O, R_3 fiind definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se condensează un compus cu formula:



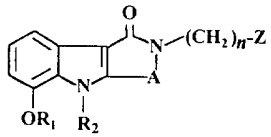
(II)

în care R_1, R_2 și X_1 au semnificațiile de la revendicarea 1, sau un derivat reactiv al acestuia, cu un compus cu formula III:

$$HY_1\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z \qquad (III)$$

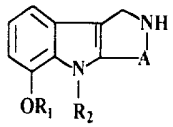
în care *n*, Z și Y_1 au semnificațiile date anterior.

5. Procedeu pentru obținerea unui compus cu formula Ib:



(Ib)

în care R_1, R_2, A, *n* și Z au semnificațiile date la revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se alchilează un compus cu formula IV:



(IV)

în care R_1, R_2 și A au semnificațiile de la revendicarea 1, cu un compus cu formula V:

$$B\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z \qquad (V)$$

în care *n* și Z au semnificațiile date anterior și B este o grupă scindabilă.

6. Procedeu pentru obținerea unui compus cu formula I, **caracterizat prin aceea că** se deprotejează orice formă protejată a unui compus cu formula I pentru a obține un compus cu formula I și se recuperează compusul cu formula I rezultat în formă liberă sau sub formă de sare sau complex.

Președintele comisiei de invenții: **chim. Novac Maria**
Examinator: **chim. Gruia Amelia**

Grupa 12

Preț lei 3900

Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: "Societatea Autonomă de Informatică SAI" SRL