

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 02.04.2002

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.04.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/0108337

(33) Země priority: GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.12.2003
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP02/03624

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/081471

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2655

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

C 07 D 519/00

A 61 K 31/44

A 61 P 25/24

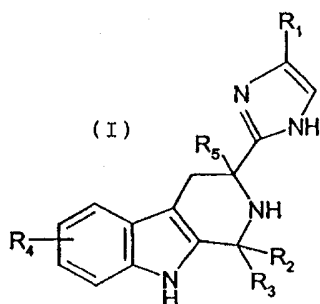
(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Troxler Thomas J., Wahlen, CH;
Hurth Konstanze, Saint Louis, FR;
Hoyer Daniel, Saint Louis, FR;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Beta-karbolinové deriváty a jejich farmaceutické
použití proti depresi a úzkosti**

(57) Anotace:
Jsou popsány sloučeniny vzorce I, jakož i jejich příprava.
Sloučeniny vzorce I jsou užitečné jako léčiva.



30.09.03

2003-2655

181 698/KB

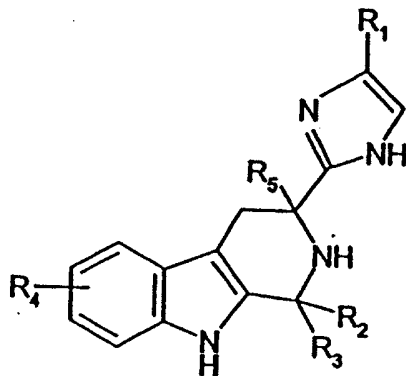
Beta-karbolinové deriváty a jejich farmaceutické použití proti depresi a úzkosti

Oblast techniky

Vynález se týká nových beta-karbolinových derivátů, jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Podstata vynálezu

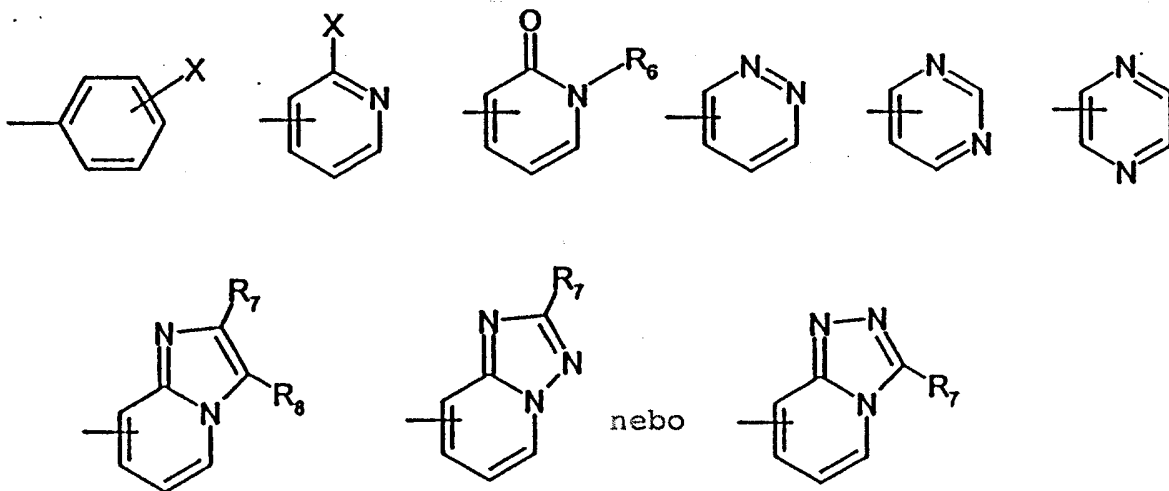
Zejména se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R₁ je skupina vzorce



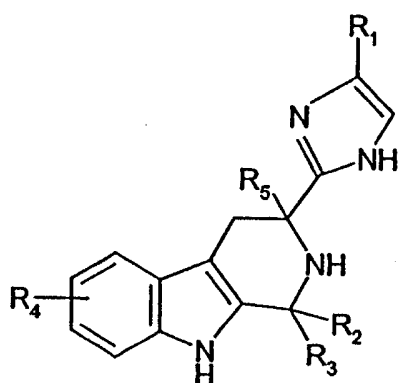
kde

- R₆ je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,
- R₇ a R₈ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a
- X je atom vodíku, alkoxy skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo di(C₁₋₄)alkylaminoskupina,
- R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě (C₁₋₄)alkoxy(C₁₋₄)alkylovou skupinu nebo (C₃₋₇)cykloalkyl(C₁₋₄)alkylovou skupinu nebo s výhradou, že R₁ není popřípadě substituovaná fenyllová skupina, alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku,
- R₄ je atom vodíku, alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina a
- R₅ je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,
- ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

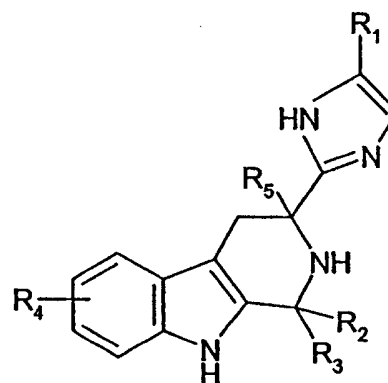
V důsledku asymetrického(ých) atomu(ů) uhlíku, který je (které jsou) přítomen (přítomny) ve sloučeninách obecného vzorce I a v jejich solích, mohou se sloučeniny vyskytovat v opticky aktivní formě nebo ve formě směsí optických izomerů, např. ve formě racemických směsí. Všechny optické izomery a jejich směsí včetně racemických směsí spadají do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být také v tautomerních formách, které mají obecné vzorce Ia a Ib

30.09.03



(Ia)

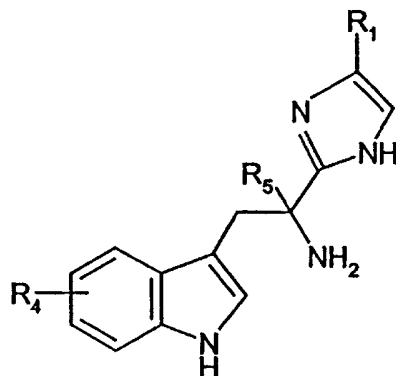


(Ib)

Obě tautomerní formy spadají do rozsahu vynálezu.

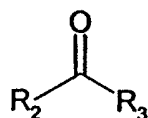
Atom halogenu je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s výhodou atom fluoru nebo atom chloru. Shora definované alkylové skupiny a alkoxy skupiny znamenají s výhodou methylové skupiny a methoxy skupiny.

Podle dalšího význaku je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, při kterém se sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém R₁, R₄ a R₅ mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, a takto připra-

30.09.03

vené sloučeniny obecného vzorce I se získají ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Reakce může být provedena známými metodami, např. jak popsáno v příkladu 1.

Zpracování reakčních směsí podle shora uvedeného postupu a vyčištění takto získaných sloučenin může být provedeno podle známých procesů.

Adiční soli s kyselinami mohou být připraveny z volných bází známým způsobem a naopak.

Sloučeniny obecných vzorců II a III jsou známé nebo mohou být připraveny známými postupy, například podle WO 99/64420 pro sloučeniny obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, nadále uváděné jako prostředky podle vynálezu, mají hodnotné farmakologické vlastnosti při testování in vitro za použití receptoru somatostatinu (inhibičního faktoru uvolňování somatotropinu, SRIF), exprimujícího buněčné kultury, a na zvířatech a jsou proto užitečné jako léčiva.

Prostředky podle vynálezu mají zejména vysokou afinitu k receptorům somatostatinu. Jsou zvláště selektivními antagonisty receptorů somatostatinu sst₃, dříve nazývanými receptory SS_{TR}-3 (viz Hoyer a spol., TIPS, 1995, 16, 86 až 88), jak bylo zjištěno vazbou radioligandu a studiem druhého mediátoru (viz například K. Kaupmann a spol., FEBS Letts., 1993, 331, 53 až 59. S. Siehler a spol. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 1999, 360: 488 až 499), kde vykazují selektivní afinitu k receptorům sst₃ s hodnotami pK_d asi mezi 7,5 a 9,0 a působí jako antagonisté s hodnotami pK_i asi 7,5 až 9,0 (Siehler a D. Hoyer, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 1999: 360: 510 až 521).

Prostředky podle vynálezu jsou proto užitečné pro léčbu úzkosti, deprese, sociální fobie, panických poruch, GAD (generalizovaných úzkostných poruch), OCD (obsesivně kompulzivních poruch), posttraumatických stresových poruch, somatoformních poruch, osobnostních poruch, ADHD (poruch deficitu pozornosti a hyperaktivity), bipolárních poruch, schizofrenie, včetně negativních symptomů, neurodegenerativních onemocnění jako poruch učení/paměti, demence, zhoršení paměti ve spojitosti s věkem, senilní demence Alzheimerova typu (SDAT), pro léčbu nádorů a cévních poruch a imunologických chorob, jak bylo potvrzeno níže uvedenými standardními testy.

V testu na sociální průzkum v dávkách asi 0,01 až 10 mg/kg p.o. zvyšují prostředky podle vynálezu dobu sociálního kontaktu krys podobně jako klasická anxiolytika, jako jsou benzodiazepiny např. chlordiazepoxid, nebo antagonisté NK1 (Vassout A, Veenstra S, Hauser K, Ofner S, Brugger F, Schilling W, Gentsch C, Regulatory Peptides, 2000, 96, 7 až 16).

Dále v testu s myší vetřelcem (Triangle, 1982, 21: 95 až 105, J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9 (dodatek B) 4 až 7), zvyšují prostředky podle vynálezu sociální průzkum a snižují defenzivní ambivalenci u léčené myši vetřelce při dávkách asi 1 až asi 10 mg/kg s.c., což naznačuje antimanický profil podobný carbamazepinu a lithiu, neuroleptický profil, jako má clozapine a anxiolytický profil, jako má diazepam.

U stresem vyvolané hypertermie a zvýšeného paradigmatu bloudění u myši (Lecci a spol., Psychopharmacology 101:255 až 261 (1990) a Rogers R.J. Behav. Pharmacol. 8:477 až 496 (1998)) snížily prostředky podle vynálezu zvýšení tělesné teploty a prodloužily dobu strávenou na nechráněných končetinách. Jsou proto indikovány pro léčbu úzkostných poruch a panických poruch.

30.09.03

Avšak na rozdíl od benzodiazepinů nezhoršují sloučeniny podle vynálezu paměť, měřenou pasivním testem na vyhnutí se překážky, což je paradigma, při kterém bylo zhoršení fornování paměti zjištěno např. při použití benzodiazepinů, antagonistů receptoru glutamátu NMDA nebo muskarinových antagonistů (Venable N, Kelly PH, Psychopharmacology, 1990: 100, 215 až 221).

Při dávkách asi 0,3 až 3 mg/kg p.o. zvyšují prostředky podle vynálezu explorační chování myši na otevřené polovině zpoloviny uzavřené plošiny, což je model předvídatelný pro anxiolytickou aktivitu (Psychopharmacology, 1986, 89:31 až 37). Ve stejném modelu zpoloviny uzavřené plošiny zvyšují také prostředky podle vynálezu ve shora uvedených dávkách činnost myši.

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto indikovány pro léčbu deprese, schizofrenie a demence, zejména senilní demence Alzheimerova typu (SDAT).

Prostředky podle vynálezu zlepšují při 0,03 až 3 mg/kg p.o. učení/paměť, měřeno testem sociálního poznávání podobně jako oxiracetam nebo GABA_B blokátory (Thor D.H. a Holloway W.R.J. Comp. Physiol. Psychol. 1982, 96: 1000 až 1006. Mondadori C. a spol., Behavioural Brain Research 1996, 77: 227 až 229). Prostředky podle vynálezu dále při 0,03 až 0,3 mg/kg p.o. významně zvýšily jak index poznávání, tak index rozlišování u krys v nesociální situaci použitím testu na rozpoznání předmětu (ORT, Ennaceur A a Delacour J. Behav Brain Res 1988, 31: 47 až 59), podobně jako rivastigmin (Exelon[®]).

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto indikovány pro léčbu poruch poznávání a poruch učení/paměti.

Pozitivní účinky na získání/zachování paměti kombinované se sociotropickými komponentami, dosažené prostředky podle vynálezu, naznačují, že tyto se ukáží být užitečné při léčbě

ADHD a různých typů demencí včetně Alzheimerovy choroby.

Dále zvyšují prostředky podle vynálezu při uvedených kritických dávkách agresivní chování (útočení, pronásledování, kousání) v testu Matched Pairs Situation u myší (Dixon a spol., J. Clin. Psychiatry 1994: 55: (9) (dodatek B) 4 až 7). Protože, jak shora uvedeno, tyto prostředky kromě toho zmenšují defenzivní chování v testu s myší vetřelcem, mají prostředky podle vynálezu etofarmakologický profil, který je velmi podobný profilu clozapinu a v určité míře profilu anti-manických prostředků (lithia, carbamazepinu, valproatu). Jsou proto indikovány pro léčbu emočních poruch včetně bipolárních poruch, např. manicko-depresivních psychóz, extrémních psychotických stavů např. mánie, schizofrenie a nadměrných výkyvů nálady, kde je žádoucí stabilizace chování. Kromě toho jsou sloučeniny podle vynálezu indikovány při úzkostných stavech, při generalizované úzkosti, jakož i při sociálním stresu a agorafobii, jakož i při stavech chování charakterizovaných stažením se ze společnosti např. negativními symptomy (Dixon A.K. Brit. J. Med. Psychol. 71: 417 až 445, Dixon A.K., Fisch H.U. Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 1990: 23, 345 až 358) a při posttraumatických stresových poruchách.

Prostředky podle vynálezu se projevují u krysy účinky jako antidepresiva, podobnými desipraminu nebo fluoxetinu, když jsou podávány subchronicky (10 až 30 mg/kg, p.o.) při testu na vyvolání omezené hybnosti. (Porsolt, R.D. a spol. Nature, 1977: 266, 730 až 732). Konečně tyto prostředky, pokud jsou podávány jednou za den po dobu 14 dnů, (0,3 až 30 mg/kg p.o.), ruší jak charakteristickou hyperreaktivitu bulbektomizovaných krys, když jsou poprvé umístěny do nového a stresujícího prostředí, tak celkovou aktivitu, podobně jako imipramin a desipramin. (Song C a Leonard BE. HUM. Psychopharmacol 1994, 9: 135 až 146).

Dohromady ukazuje tento soubor údajů na silný antidep-

resivní potenciál pro prostředky podle vynálezu. V kombinaci se shora uvedenými účinky jsou prostředky podle vynálezu indikovány pro uni- a bipolární depresivní poruchy, generalizované úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy, sociální fobii a úzkost, panické záchvaty, agresí, předmenstruální dysforii a autismus, ADHD (poruchy spojené s nedostatkem pozornosti a hyperaktivitou), schizofrenii, včetně negativních symptomů, pro neurovegetativní choroby jako poruchy učení/paměti, demence spojené s různými neurologickými poruchami, zhoršení paměti spojené s věkem a SDAT.

Prostředky podle vynálezu jsou také účinné při léčbě různých druhů nádorů, zejména nádorů nesoucích receptor sst_3 , jak se ukázalo v proliferačních testech s různými rozdílnými rakovinovými buněčnými liniemi a v pokusech na růst nádoru u holých myší s hormonálně ovlivněnými nádory (viz například G. Weckbecker a spol., Cancer Research 1994, 54: 6334 až 6337). Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy indikovány například pro léčbu rakoviny prsu, prostaty, tlustého střeva, pankreatu, mozku a plic (malobuněčný karcinom plic) a pro zobrazování in vivo nádorů nesoucích receptor sst_3 .

Pro všechny shora uvedené indikace bude vhodné dávkování samozřejmě různé v závislosti například na použité sloučenině, na pacientovi, na způsobu podávání a povaze a závažnosti léčeného stavu. Obecně se však uvádí, že se u živočichů dosáhne uspokojivých výsledků při denním dávkování v rozmezí asi od 0,1 asi do 10 mg tělesné hmotnosti živočicha. U větších savců, například u člověka, je indikovaná denní dávka v rozmezí asi od 5 asi do 200 mg, s výhodou asi 10 až asi 100 mg sloučeniny účelně aplikované v rozdělených dávkách až 4 krát za den anebo ve formě s řízeným uvolňováním.

Prostředky podle vynálezu mohou být podávány ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Takové soli mohou být připraveny obvyklým způsobem a vyznačují se stejným stupněm aktivity jako volné sloučeniny.

Podle dalšího význaku vynálezu jsou předmětem vynálezu prostředky podle vynálezu pro použití jako léčiva, zejména pro léčbu shora uvedených stavů, např. schizofrenie, deprese, úzkosti a bipolárních poruch.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutický přípravek obsahující prostředek podle vynálezu v kombinaci nejméně s jedním farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Takové přípravky mohou být zpracovány do galenických forem obvyklým způsobem. Jednotkové dávkovací formy obsahují například asi od 0,25 asi do 50 mg prostředku podle vynálezu.

Prostředky podle vynálezu mohou být podávány libovolnou obvyklou cestou, například parenterálně např. ve formě injekčních roztoků nebo suspenzí, nebo enterálně, s výhodou orálně, např. ve formě tablet nebo tobolek.

Prostředky podle vynálezu mohou být alternativně aplikovány např. topicky ve formě krému, gelu nebo podobně, nebo inhalací, např. ve formě suchého prášku.

Příklady přípravků obsahujících prostředek podle vynálezu zahrnují např. pevnou disperzi, vodný roztok, např. obsahující solubilizační činidlo, mikroemulzi a suspenzi prostředku podle vynálezu. Přípravek může být pufrován vhodným pufrem na pH v rozmezí např. od 3,5 do 9,5.

Prostředky podle vynálezu mohou být aplikovány buď samotné nebo v kombinaci s jinými farmaceutickými prostředky účinnými při léčbě shora uvedených stavů.

Prostředky podle vynálezu mohou být tedy použity pro léčbu depresivních symptomů v kombinaci s: tricyklickými prostředky, inhibitory MAO (inhibitory monoaminoxydasy), SSRI, SNRI, antagonisty receptoru NK, antagonisty receptoru CRF, antagonisty receptoru 5HT₇, agonisty/antagonis-

tou/modulátory receptoru mGlu, agonistou/antagonisty nebo modulátory receptoru GABA-A nebo GABA-A/B, antagonisty receptoru vazopresinu, s elektrošokovou léčbou, s deprivací spánku nebo s bylinnou léčbou jako St.John's Worth.

Prostředky podle vynálezu mohou být též použity pro léčbu úzkostných symptomů v kombinaci s: benzodiazepiny včetně mitochondriálních benzodiazepinových ligand, agonisty receptoru 5-HT_{1A}, SSRI, SNRI, antagonisty receptoru NK, antagonisty receptoru CRF, antagonisty receptoru vazopresinu, agonisty/antagonistou/modulátory receptoru mGlu, agonisty/antagonisty nebo modulátory receptoru GABA-A nebo GABA-A/B.

Prostředky podle vynálezu mohou být dále použity pro léčbu libovolných forem demence včetně Alzheimerovy choroby (SDAT) v kombinaci s inhibitory acetylcholin-esterasy, jako je rivastigmin a donepezil, s inhibitory smíšené acetylcholin/butyrylcholin esterasy a s agonisty nikotinového-alfa₇-receptoru.

Prostředky podle vynálezu mohou být dále použity pro léčbu psychotických symptomů včetně pozitivních a negativních symptomů u schizofrenie a symptomů schizoidního typu v kombinaci s libovolnými typickými nebo atypickými antipsychotickými prostředky, jako je clozapin nebo haloperidol, a agonisty nikotinového-alfa₇-receptoru.

Dále mohou být prostředky podle vynálezu použity pro léčbu bipolárních poruch v kombinaci s libovolným antimanickým prostředkem (např. lithiem, carbamazepinem, valproatem) nebo s libovolným atypickým nebo typickým antipsychotikem.

Farmaceutické přípravky pro oddělenou aplikaci součástí kombinace a pro aplikaci ve fixní kombinaci, tj. v jediném galenickém přípravku, obsahujícím nejméně dvě součásti kombinace podle vynálezu, mohou být připraveny o sobě známým způsobem.

sobem a jsou takto vhodné pro enterální, jako orální nebo rektální, a parenterální aplikaci savcům včetně člověku, obsahující terapeuticky účinné množství nejméně jedné farmakologicky aktivní součásti samotné nebo v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky přijatelnými nosiči, zejména vhodnými pro enterální nebo parenterální aplikaci.

Terapeuticky účinné množství každé ze součástí kombinace může být podáno současně nebo postupně a v libovolném pořadí a jednotlivé komponenty mohou být aplikovány odděleně nebo jako fixní kombinace.

Předmětem vynálezu tedy je také kombinace obsahující terapeuticky účinné množství prostředku podle vynálezu a druhou léčebnou substanci, přičemž tato druhá léčebná substance je například vhodná pro použití v libovolné z příslušných shora uvedených indikací.

Výhodnými indikacemi jsou schizofrenie (zejména negativní symptomy a zhoršené poznávání), deprese, úzkost a poruchy afektivity, včetně bipolárních poruch, např. mánie.

Výhodný prostředek podle vynálezu pro shora uvedené indikace je (*R*-1,1-bis-ethoxymethyl-3-(4-fenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-beta-karbolin ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou. Tato sloučenina má silnou afinitu k receptorům sst_3 (lidský receptor: $pK_d = 8,69$, receptor myši: $pK_d = 8,30$) se selektivitou více než 400 násobnou oproti ostatním receptorům somastatinu. V testu na sociální kontakt (krysa) zvyšuje v závislosti na dávce délku sociálního kontaktu "vetřelce" vůči "rezidentu" při 0,01 až 10 mg/kg p.o. (maximální amplituda při 0,3 až 3 mg/kg p.o.) podobně jako jediná dávka chlórdiazepoxidu při 5 mg/kg p.o. Při testu na pasivní vyhnutí se překážce při 0,1, 1 nebo 10 mg/kg p.o. na rozdíl od chlórdiazepoxidu při 20 mg/kg p.o. není pozorováno žádné zhoršení formování paměti. V testu na sociální poznávání (myši) při dávkách mezi

0,03 a 3 mg/kg p.o. způsobuje sloučenina podle vynálezu významné zvýšení sociálního poznávání známého partnera, což naznačuje zlepšení učení/paměti. Při testu na vyvolanou omezenou hybnost (Porsolt) je doba imobility zkrácena o 30 až 45 % po subchronické aplikaci 12,5 až 25 mg/kg p.o.

V souhlasu s vpředu uvedeným je předmětem vynálezu také použití prostředku podle vynálezu jako léčiva, např. pro léčbu schizofrenie, deprese, úzkosti a bipolárních poruch.

Kromě toho je předmětem vynálezu použití prostředku podle vynálezu k výrobě léčiva pro léčbu kteréhokoliv shora uvedeného stavu, např. schizofrenie, deprese, úzkosti a afektivních poruch.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčby kteréhokoliv shora uvedeného stavu, např. schizofrenie, deprese, úzkosti a bipolárních poruch u jedince, u kterého je taková léčba indikována, přičemž taková léčba spočívá v aplikaci terapeuticky účinného množství prostředku podle vynálezu takovému jedinci.

Následující příklady ilustrují vynález. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a nejsou korigovány.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(R)-1,1-dibutyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-karbolin

1. Hydrobromid 2-brom-1-pyridin-4-yl-ethanonu

Hydrobromid 2-brom-1-pyridin-4-yl-ethanonu se připraví z 1-pyridin-4-yl-ethanonu v 83%-ním výtěžku podle známého

postupu (A. Taurins, A. Blaga, J. Heterocycl. Chem. 7, 1139 (1970)).

2. *Terc*-butylester ((*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethyl)-karbamové kyseliny

Roztok Boc-D-tryptofanu (7,00 g, 23,0 mmol) a Cs₂CO₃ (7,49 g, 23,0 mmol) v dimethylformamidu (85 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se hydrobromid 2-brom-1-pyridin-4-yl-ethanonu (6,49 g, 23,0 mmol) a v míchání se pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se resuspenduje v AcOEt, sfiltruje se přes hyflo a odpaří se. Zbylý olej se vyjme do xylenu (290 ml), přidá se octan amonný (35,46 g, 460 mmol) a směs se zahřívá 2 hodiny při 160 °C za použití Dean-Starkova odlučovače. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá AcOEt (100 ml) a roztok se promyje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného a solankou (po 100 ml). Vodné vrstvy se reextrahují s AcOEt (2 x 100 ml), spojené organické vrstvy se vysuší nad Na₂SO₄ a odpaří se. MPLC (400 g silikagelu, AcOEt:MeOH 95:5 až 90:10) dává 3,36 g (36 %) *terc*-butylesteru ((*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethyl)-karbamové kyseliny (chromatografie na tenké vrstvě: silikagel, toluen:ethanol 5:1, R_f=0,31).

3. Dihydrochlorid (*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethylaminu

Terc-butylester ((*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethyl)-karbamové kyseliny (3,46 g, 8,58 mmol) se rozpustí ve směsi ledové kyseliny octové (99,5%, 25 ml) a koncentrované vodné HCl (37%, 2,5 ml) a roztok se míchá pod argonem při teplotě místnosti 1 hodinu. Výsledná sraženina se sfiltruje, promyje se acetonem a vysuší se, čímž se získá 3,04 g (94 %) dihydrochloridu (*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-ethylaminu (chromatogra-

fie na tenké vrstvě: silikagel, toluen:ethanol:AcOH 4:4:1, $R_f=0,18$).

4. (R)-1,1-dibutyl-3-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-beta-karbolin

Směs shora uvedeného dihydrochloridu aminu (1200 g, 3,19 mmol) a 5-nonanonu (0,544 g, 0,663 ml, 3,83 mmol) v *n*-butanolu (20 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 4,5 hodiny na 135 °C. Za použití Dean-Starkova odlučovače se oddestilují 2 ml rozpouštědla, načež se pokračuje v míchání 2 hodiny při 135 °C a 15 hodin při 100 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti a odpaření rozpouštědla se přidá AcOEt (50 ml) a roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), vodná vrstva se reextrahuje s AcOEt (2x50 ml), spojené organické vrstvy se vysuší nad síranem sodným, sfiltrují se a odpaří. Po MPLC (80 g silikagelu, AcOEt:triethylamin 95:5) a překrystalování ze směsi methanol:voda (80:20) se získá (R)-1,1-dibutyl-3-(4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-beta-karbolin (0,806 g, 59 %) ve formě bezbarvé krystalické pevné látky (teplota tání 200 až 205°C, chromatografie na tenké vrstvě: silikagel, toluen:ethanol 5:1, $R_f=0,42$, ESI-MS: $(M+H)^+=428,2$).

Následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_4 a R_5 znamenají atom vodíku, mohou být připraveny analogicky s příkladem 1.

Příklad	R_1	R_2	R_3	teplota tání $(M+H)^+$ (báze)	
2	pyridin-2-yl	butyl	butyl	85 až 105 °	428,2
3	pyridin-3-yl	butyl	butyl	224 až 229 °	428,2
4	pyrazin-2-yl	butyl	butyl	243 °	429,2
5	(1,2-4)triazolo(1,5-alfa)-pyridin-6-yl	butyl	butyl	n.d.	468,2

6	2-methyl-(1,2,4)triazolo(1,5-alfa)pyridin-6-yl	butyl	butyl	n.d.	482,3
7.	imidazo(1,2-alfa)-pyridin-6-yl	butyl	butyl	262,5°	467,3
8	2-methyl-imidazo(1,2-alfa)pyridin-6-yl	butyl	butyl	254 až 257 °	481,3
9	pyridin-4-yl	ethoxy-methyl	ethoxy-methyl	132 °	432,1
10	fenyl	ethox-methyl	ethoxy-methyl	92 až 95 °	431
11	fenyl	cyklo-propyl-methyl	cyklo-propyl-methyl	84 až 89 °	423
12	pyridin-4-yl	cyklo-propyl-methyl	cyklo-propyl-methyl	146 až 149 °	424
13	fenyl	1-(2-cyklohexylethyl)-piperidin-4-yl		163 až 166 °	494,7
14	fenyl	6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-7-yl		80 až 85 °	445,5
15	fenyl	tetrahydropyran-4-yl		183 až 186 °	385,5
16	fenyl	3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl		101 až 106 °	439,6
17	fenyl	cyklooktyl		95 až 100 °	411,5
18	6-methoxypyridin-3-yl	butyl	butyl	103 až 106 °	458,6
19	1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl	butyl	butyl	175 až 180 °	574,7

30.09.03

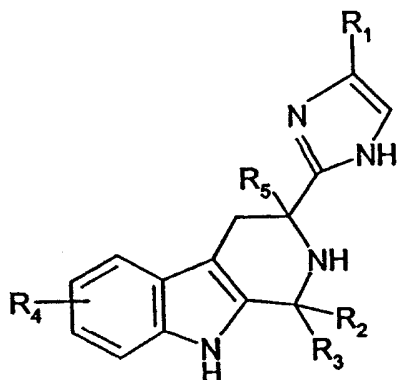
20	2-methoxypyri- din-4-yl	butyl	butyl	162 až 165 °	458,6
21	2-fenyl-thia- zol-4-yl	butyl	butyl	95 až 100 °	510,7
22	benzo(1,2,5)- thiadiazol-5- -yl	ethoxy- methyl	ethoxy- methyl	90 až 95 °	489,6
23	chinoxalin-6-yl	ethoxy- methyl	ethoxy- methyl	110 až 116 °	483,6
24	1-methyl-6-o- xo-1,6-dihydro- pyridin-3-yl	ethoxy- methyl	ethoxy- methyl	132 až 137 °	462,5

30.09.03

2007-2655

PATENTOVÉ NÁROKY

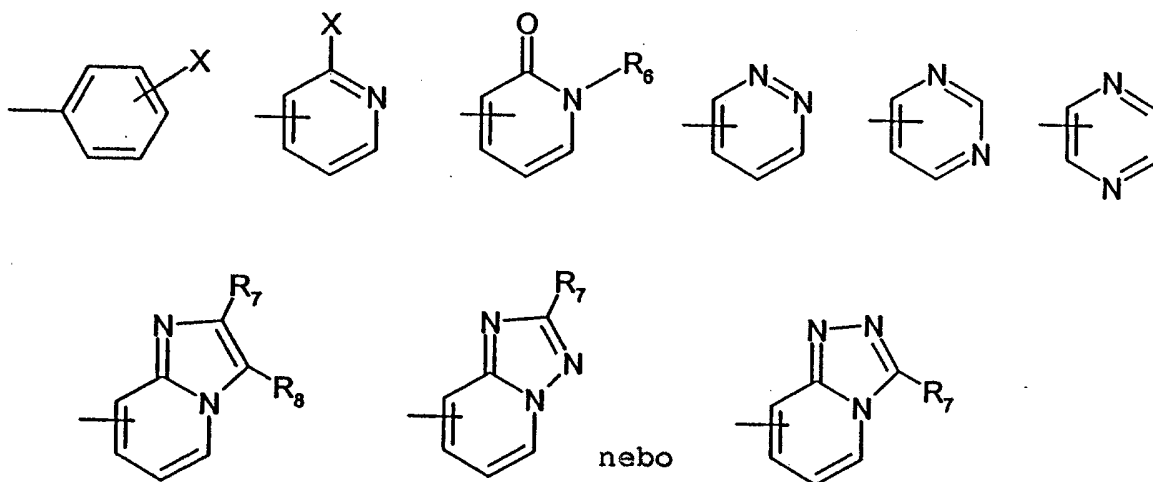
1. Sloučenina obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R₁ je skupina vzorce



kde

R₆ je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R₇ a R₈ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a

X je atom vodíku, alkoxy skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo di(C₁₋₄)alkylaminoskupina,

R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě (C₁₋₄)alkoxy(C₁₋₄)alkylovou skupinu nebo (C₃₋₇)cykloalkyl(C₁₋₄)alkylovou skupinu

30.09.03

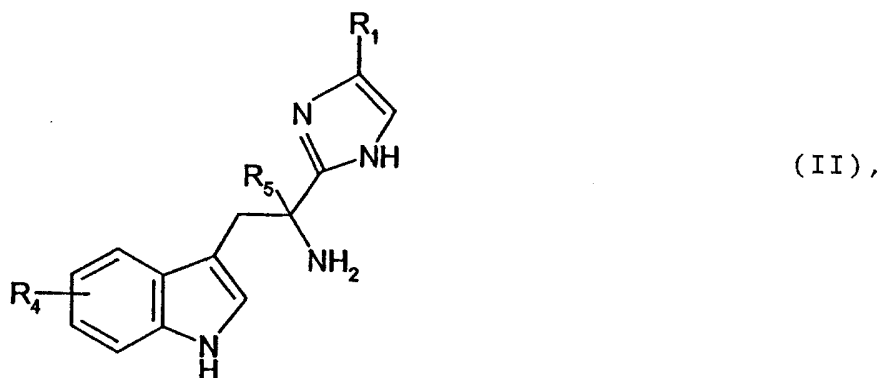
nebo s výhradou, že R_1 není popřípadě substituovaná fenyl-
ová skupina, alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 12 ato-
mů uhlíku,

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4
atomy uhlíku, alkoxy skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy
uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina a

R_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až
4 atomy uhlíku,

ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle
nároku 1 nebo její soli, vyznačující se
tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R_1 , R_4 a R_5 mají shora uvedený význam, nechá reago-
vat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, a takto připra-
vené sloučeniny obecného vzorce I se získají ve formě volné
báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

3. Sloučenina podle nároku 1, což je (R)-1,1-bis-etho-
xymethyl-3-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-
-beta-karbolin ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli
s kyselinou.

4. Sloučenina podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro použití jako léčivo.

5. Sloučenina podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro použití při léčbě deprese, úzkosti a bipolárních poruch.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou v kombinaci s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem.

7. Kombinace, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou a druhou léčivou substancí pro současné nebo postupné podávání.

8. Použití sloučeniny podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou jako léčiva pro léčbu deprese, úzkosti a bipolárních poruch.

9. Použití sloučeniny podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou k výrobě léčiva pro léčbu deprese, úzkosti a bipolárních poruch.

10. Způsob léčby deprese, úzkosti a bipolárních poruch u pacienta, kterému byla indikována tato léčba, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému pacientovi podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Zastupuje