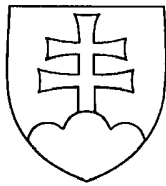


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

403-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 209/14

A 61K 31/40

A 61K 31/495

(22) Dátum podania: 27.03.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 12 639.4

(32) Dátum priority: 05.04.95

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 06.11.96

(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Böttcher Henning Dr., Darmstadt, DE;
Bühning Karl Ulrich Dr., Darmstadt, DE;
Greiner Hartmut Dr., Darmstadt, DE;
Bartoszyk Gerd, Darmstadt, DE;
Seyfried Christoph Dr., Darmstadt, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Derivát benzonitrilu a benzofluoridu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Derivát benzonitrilu a benzofluoridu všeobecného vzorca (I), kde Ar znamená fenyl substituovaný jedným alebo dvoma CN a/alebo F, Q je C_nH_{2n} a n je 3 alebo 4, a jeho soli s výnimkou 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu a 3-[4-(4-(2-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu, nie však ich adičných solí s kyselinou, sú pre pôsobenie na centrálny nervový systém vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov.

Derivát benzonitrilu a benzofluoridu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátu benzonitrilu a benzofluoridu a ich fyziologicky vhodných adičných solí s kyselinou, ktoré je možné používať ako účinné látky najmä pre anxiolytiká, antidepresíva, antipsychotiká, neuroleptiká a/alebo antihypertoniká a tiež ako medziprodukty na prípravu iných farmakologicky účinných látok. Týka sa tiež spôsobu jeho prípravy a farmaceutického prostriedku, ktorý ho obsahuje. Vynález sa teda týka liečivovo účinných zlúčenín a ich fyziologicky vhodných solí.

Doterajší stav techniky

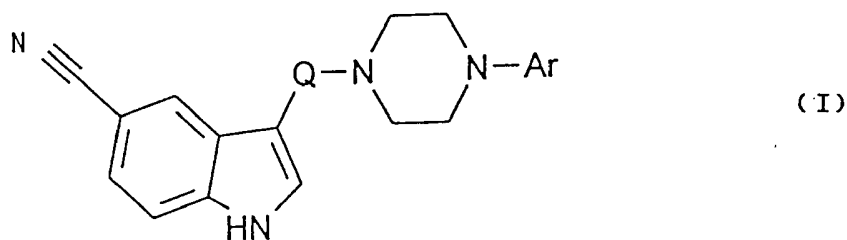
Podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú známe z európskeho patentového spisu číslo 0 376607, z belgického patentového spisu číslo 771285, z britského patentového spisu číslo 1 075156, z francúzskeho patentového spisu číslo 1 551082 a najmä z nemeckého patentového spisu číslo 41 01 686A1 (ktorý zodpovedá európskemu patentovému spisu číslo 0 496222A1).

Oproti nemeckému patentovému spisu číslo 41 01 686A1 sa zlúčeniny podľa vynálezu vyznačujú v porovnaní so známymi zlúčeninami substituovanými metoxyskupinami, zlepšenou biologickou dostupnosťou a najmä v porovnaní s týmto nemeckým patentom predstavujú vynález založený na voľbe.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s cennými vlastnosťami, najmä využiteľnými na výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát benzonitrilu a benzofluoridu všeobecného vzorca I



kde znamená

Ar fenylovú skupinu substituovanú jednou alebo dvoma kyano-skupinami a/alebo atómami fluóru,

Q skupinu C_nH_{2n} a

n číslo 3 alebo 4,

a jeho soli s výnimkou

3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu a
3-[4-(4-(2-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu,
nie však ich adičných solí s kyselinou.

S prekvapením sa totiž zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli majú pri dobrej znášanlivosti veľmi cenné farmakologické vlastnosti. Pôsobia najmä na centrálny nervový systém, predovšetkým svojimi inhibičnými účinkami na agonistické prijímanie 5-HT_{1A} a 5-HT. Brzdia väzbu tritiových ligandov serotonínu na hipokampálne receptory (Cossery a kol., European J. Pharmacol. 140, str. 143 až 155 1987). Okrem toho dochádza k zmenám hromadenia DOPA v striate a hromadeniu 5-HTP v N. šve (Seyfried a kol. European J. Pharmacol. 160, str. 31 až 41, 1989). Vykazujú rovnako analgetické účinky a znižujú krvný tlak; tak sa napríklad po perorálnom podaní zlúčenín znižuje priamo meraný krvný tlak bdelych potkanov so spontánnou hypertenziou nesúcich katéter (kmeň SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kissleg, spôsob opísal Weeks a Jones, Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 104, str. 646 až 648, 1960). Zlúčeniny sa hodia tiež na profylaxiu a k potieranie následkov mozgového infarktu (apoplexia cerebri) ako mŕtvice a mozgových ischémii i na ošetrovanie extrapyra-

midálne-motorických vedľajších účinkov neuroleptik a Parkinsonovej choroby.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu spočívajú v tom, že obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky vhodnú adičnú soľ s kyselinami.

Vynález sa týka najmä farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu zo súboru zahŕňajúceho:

- a) 3-[4-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,
- b) 3-[3-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)propyl]-5-kyánindol,
- c) 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol-metánsulfonát,
- d) 3-[4-(4-(2-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,
- e) 3-[4-(4-(3-fluór-4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol a
- f) 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol-hydrochlorid.

Vynález sa tiež týka liečiv všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadných adičných solí s kyselinami ako 5-hydroxytryptamínagonistov a antagonistov.

Skupina Ar predstavuje jednou alebo dvoma kyanoskupinami a/alebo atómami fluóru substituovaný fenylový zvyšok.

Skupinou Q je $-(CH_2)_3-$ alebo $-(CH_2)_4-$.

Vynález sa týka predovšetkým zlúčenín:

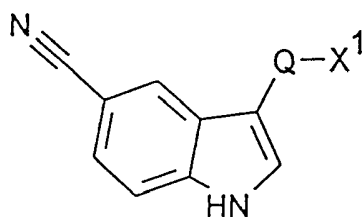
- a) 3-[4-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,
- b) 3-[3-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)propyl]-5-kyánindol,
- c) 3-[4-(4-(2-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,

d) 3-[4-(4-(3-fluór-4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol

a ich adičných solí s kyselinami.

Ďalej je výhodnou zlúčeninou podľa vynálezu 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindolhydrochlorid.

Spôsob prípravy derivátu benzonitrilu a benzofluoridu všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, ako tiež ich solí spočíva podľa vynálezu v tom, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde znamená

X¹ skupinu X alebo NH₂ a

X atóm chlóru, brómu jódu, hydroxylovú skupinu alebo reaktívne funkčne obmenenú hydroxylovú skupinu,

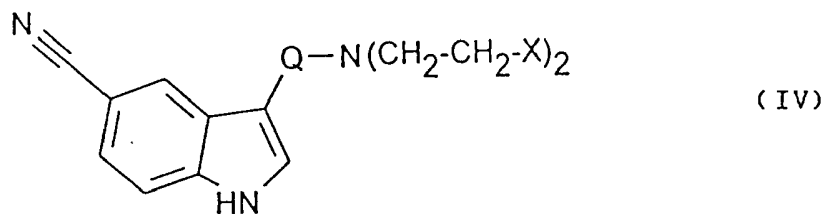
Q má hore uvedený význam,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



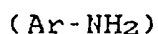
kde X² a X³ sú rovnaké alebo rôzne a keď je X¹=NH₂, znamenajú vždy X, alebo v inom prípade spolu znamenajú skupinu NH a Ar má uvedený význam,

alebo sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde

X a Q majú hore uvedený význam, sa zlúčeninou všeobecného vzorca V



(V)

kde Ar má hore uvedený význam,

alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou premieňa na jednu z adičných solí s kyselinami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; najmä však v nemeckom patentovom spise číslo 4 101686), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať tiež in situ tak, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa ihneď nechávajú ďalej reagovať na zlúčeniny všeobecného vzorca I. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa s výhodou môžu získať tak, že sa nechávajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II sa zlúčeninami všeobecného vzorca III.

V zlúčeninách všeobecného vzorca II znamená X¹ s výhodou skupinu symbolu X; tomu zodpovedá, že v zlúčeninách všeobecného vzorca III znamená X² a X³ s výhodou spoločne dohromady skupinu NH. Symbol X znamená s výhodou atóm chlóru alebo brómu; môže však znamenať tiež atóm jódu a hydroxylovú skupinu alebo reakti-

vne obmenenú hydroxylovú skupinu, ako alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (s výhodou metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (s výhodou skupina fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu).

Tomu zodpovedá, že zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné získať najmä reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená atóm chlóru alebo brómu, s derivátmi piperazínu všeobecného vzorca III, kde X^2 a X^3 spolu znamenajú NH-skupinu (ďalej označovanými ako IIIa).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a najmä III sú sčasti známe; neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca II a III je možné ľahko pripraviť obdobne ako zlúčeniny známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená hydroxyskupinu, je možné získať redukciou zodpovedajúcich karboxylových kyselín alebo ich esterov. Spracovaním tionylchloridom, bromovodíkom, chloridom fosforitým alebo podobnými halogénovými zlúčeninami sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená atóm chlóru alebo brómu. Zodpovedajúce sulfonyloxylzlučeniny je možné získať zo zlúčenín všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená hydroxylovú skupinu, reakciou so zodpovedajúcimi chloridmi kyseliny sulfónovej.

Jódové zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné získať napríklad pôsobením jodidu draselného na príslušný ester kyseliny p-toluénsulfónovej. Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená aminoskupinu, je možné pripraviť napríklad z halogenidov ftalimidkáliom.

Deriváty piperazínu všeobecného vzorca III sú z väčšej časti známe a je možné je získať napríklad reakciou di-(2-chlóretyl)amínu so zodpovedajúcim derivátom anilínu substituovaným na fenyllovom kruhu. Zlúčeniny všeobecného vzorca III (X^2 a X^3 = vždy X) je možné napríklad pripraviť redukciou diesterov všeobecného

vzorca $\text{alkylOOC-CH}_2\text{-NAr-CH}_2\text{-COOalkyl}$ na zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NAr-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ (III, $\text{X}^2=\text{X}^3=\text{OH}$) a prípadne naväzujúcou reakciou s SOCl_2 , prípadne PBr_3 .

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II a III prebieha známymi spôsobmi, opísanými v literatúre pre alkyláciu amínov. V neprítomnosti riedidla je možné zložky spolu roztaviť, prípadne v uzatvorenej rúre alebo v autokláve. Je však tiež možné nechať zlúčeniny reagovať v prítomnosti inertného rozpúšťadla. Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako benzén, toluén alebo xylén; ketóny ako acetón alebo butanón; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol alebo n-butanol; étery ako tetrahydrofurán alebo dioxán; amidy ako dimetylformamid (DMF) alebo N-metylpyrolidón; nitrily ako acetonitril; okrem toho sú tiež vhodné zmesi týchto rozpúšťadiel navzájom alebo s vodou. Môže byť priaznivé používať pri reakcii činidlá viazajúce kyselinu, ako sú napríklad hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovov a kovov alkalických zemín alebo iné soli slabých kyselín a alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, s výhodou sodíka, draslíka alebo vápnika alebo organické zásady, ako je trietylamín, dimetylanilín, pyridín alebo chinolín alebo nadbytok aminovej zložky všeobecného vzorca II prípadne piperazínového derivátu všeobecného vzorca IIIa. Reakčný čas je podľa zvolených reakčných podmienok niekoľko minút až 14 dní a reakčná teplota 0 až 150°C , spravidla 20 až 130°C .

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu získať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV a najmä zlúčeniny všeobecného vzorca V sú sčasti známe; neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca V a VI je možné ľahko pripraviť obdobne ako zlúčeniny známe. Tak sa pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca IV ľahko reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená amino-skupinu, s 1,2-dihalogenetánom, pričom atómom halogénu je s výhodou atóm chlóru alebo brómu. Rovnako je možné získavať zlúčeniny

typu IV reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde X^1 znamená atóm chlóru, brómu alebo jódu, so sekundárnymi amínmi všeobecného vzorca $\text{HN}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-X})_2$.

Primárne amíny všeobecného vzorca V je možné pripravovať z anilínu ako východiskovej látky, rôznymi známymi možnosťami elektrofilnej substitúcie na aromátoch. Ďalej je možné premieňať zodpovedajúcim spôsobom substituované nitrozlúčeniny redukciou na amíny všeobecného vzorca V.

Reakcia zlúčenín IV a V prebieha spôsobmi známymi z literatúry pre alkyláciu amínov. Bez prítomnosti rozpúšťadla je možné zložky navzájom roztaviť, prípadne v utvorenej rúre alebo v auto-kláve za tlaku okolia alebo za zvýšeného tlaku, pričom sa na zvyšovanie tlaku zavádza inertný plyn napríklad dusík. Je však tiež možné nechať zlúčeniny reagovať v prítomnosti inertného rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlá sa hodia rozpúšťadlá vymenované hore pre reakciu zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III. Priaznivo sa môže prejaviť rovnako prísada činidla viazajúceho kyseliny do reakčnej zmesi. Do úvahy prichádzajú zásady hore opísané pre reakciu zlúčenín všeobecného vzorca II a všeobecného vzorca III.

Optimálny čas reakcie je podľa reakčných podmienok niekoľko minút až 14 dní, reakčná teplota je približne 0 až 150°C , spravidla 20°C až 130°C .

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou premieňať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou napríklad reakciou ekvimolárneho množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle ako v etanole a následným odparením. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky nezávadné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicy-

klické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietylocetová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová, alebo 3-fenylpropiónová, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich farmaceuticky vhodných solí na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa premieňajú na vhodnú dávkovaciú formu spolu s aspoň jedným činidlom zo súboru zahrňajúceho pevné, kvapalné a/alebo polokvapalné nosiče alebo pomocné látky, prípadne v kombinácii s aspoň jednou ďalšou účinnou látkou.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné pre enterálne (napríklad orálne) alebo pre parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylén glykoly, glyceríntriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearan horečnatý, mastenec, lanolín a vazelína. Pre orálne použitie sa hodia najmä tablety, dražé, kapsuly, pilulky, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, pre rektálne použitie čapíky, pre parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, pre topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné

látky, ako sú lubrikačné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo aromatické látky. Prípadne, môžu obsahovať ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu podávať ľuďom alebo zvieratám pre boj proti chorobám. Hodia sa na ošetrovanie ochorení centrálného nervového systému, ako sú stavy napätia, depresia a/alebo psychózy a na ošetrovanie vedľajších účinkov pri liečbe vysokého krvného tlaku (napríklad α -metyldopa). Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu vhodné pre endokrinológiu a pre gynekologické použitie, napríklad pre terapiu akromegalie, hypogonadizmu, sekundárnej amenorrhoe, premenštruačného syndrómu nežiadúcej puerperalernej laktácie, ďalej na profylaxiu a terapiu mozgových porúch (napríklad migrény) najmä v geriatrickej podobne ako určité ergotové alkaloidy a na boj voči následkom mozgového infarktu (Apoplexia cerebri), ako je mozgová mŕtvica a ischemia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako známe prostriedky (napríklad bromocriptin alebo dihydroergocornin), s výhodou v dávke približne 0,2 až 500 mg, najmä 0,2 až 50 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je približne 0,001 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Nižšie dávkovanie (približne 0,2 až 1 mg na dávkovaciu jednotku, približne 0,001 až 0,005 mg/kg telesnej hmotnosti) prichádza do úvahy najmä pri ošetrovaní migrény; pre ostatné indikácie sa venuje prednosť dávke 10 až 50 mg na dávkovaciu jednotku. Určitá dávka pre každého jednotlivého pacienta závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, od okamihu a od cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa nastavuje hodnota pH na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykoná sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, filtrácia, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagélu a/alebo kryštalizáciou. Teploty sa vždy uvádzajú v °C.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania.

Príklady rozpracovania vynálezu

Príklad 1

V 200 ml acetonitrilu sa pri teplote 20°C mieša počas 12 hodín roztok 2,6 g 3-(4-chlórbutyl)-5-kyánindolu ("A") a 1,7 g 1-(4-kyánfenyl)piperazínu ("B"), spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa 3-[4-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolhydrochlorid s teplotou topenia 262,5 až 263,5°C.

Obdobne sa získa reakciou "A"

s 1-(4-fluórfenyl)piperazínom

3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindolhydrochlorid s teplotou topenia 248 až 249°C,

reakciou 3-(3-chlórphenyl)-5-kyánindolu s "B"

3-[3-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)propyl]-5-kyánindol s teplotou topenia 219 až 220°C,

reakciou "A" s 1-(2-kyánfenyl)piperazínom

3-[4-(4-(2-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindolhydrochlorid s teplotou topenia 232°C.

Príklad 2

V 200 ml acetonitrilu sa pri teplote miestnosti mieša počas 12 hodín roztok 10,8 g 3-[4-N,N-bis-(2-chlóretyl)aminobutyl]-5-kyánindolu a ekvivalent 3-fluór-4-kyánanilínu, spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa 3-[4-(4-(3-fluór-4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol s teplotou topenia 117,5 až 118,5°C.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu.

Príklad A

Injekčné fioly

Roztok 100 g účinnej zložky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 litroch dvakrát destilovanej vody sa nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných fiol a lyofilizuje sa za sterilných podmienok, fioly sa uzatvoria sterilným spôsobom. Každá injekčná fiola obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B

Čapíky

Roztopí sa 20 g účinnej zložky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a s 1400 g kakaového masla, zmes sa leje do foriem a nechá sa schladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej zložky všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví

na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Roztok sa používa vo forme očných kvapiek.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearamu horečnatého sa lisovaním spracuje na tablety známym spôsobom, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Dražé

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa potom známym spôsobom opatria povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I sa plní známym spôsobom do tvrdých želatínových kapsúl tak, aby každá kapsula obsahovala 20 mg účinnej látky.

Príklad H

Ampulky

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampu-

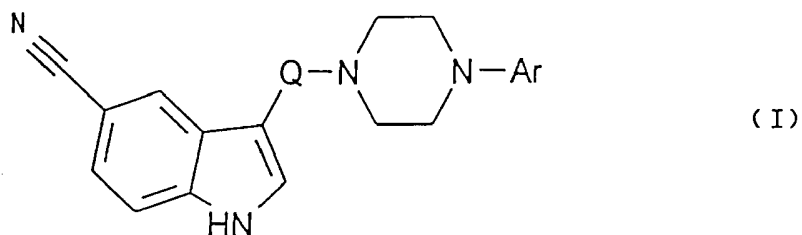
liek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a za sterilných podmienok sa uzavrie. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyslová využiteľnosť

Derivát benzonitrilu a benzofluoridu ako účinná látka na výrobu farmaceutických prostriedkov pre humánnu a veterinárnu medicínu, najmä pre ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému. predovšetkým pre anxiolytiká, antidepresíva, antipsychotiká, neuroleptiká a/alebo antihypertoniká a vhodný ako medziprodukt na prípravu ďalších farmaceuticky užitočných zlúčenín.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát benzonitrilu a benzofluoridu všeobecného vzorca I



kde znamená

Ar fenylovú skupinu substituovanú jednou alebo dvoma kyano-
skupinami a/alebo atómami fluóru,

Q skupinu C_nH_{2n} a

n číslo 3 alebo 4,

a jeho soli s výnimkou

3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu a
3-[4-(4-(2-fluórfenyl)-1-piperaziny)-butyl]-5-kyánindolu,
avšak nie ich adičných solí s kyselinou.

2. Derivát benzonitrilu a benzofluoridu podľa nároku 1,
všeobecného vzorca I, ktorým sú

a) 3-[4-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,

b) 3-[3-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)propyl]-5-kyánindol,

c) 3-[4-(4-(2-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,

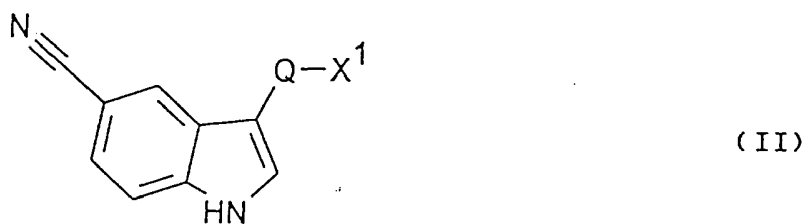
d) 3-[4-(4-(3-fluór-4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyán-
indol

a ich adičné soli s kyselinami.

3. Derivát benzonitrilu a benzofluoridu podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, ktorým je

3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindolhydrochlorid.

4. Spôsob prípravy derivátu benzonitrilu a benzofluoridu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam a ich solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



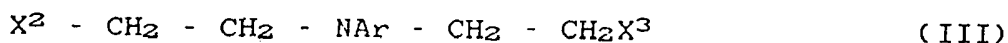
kde znamená

X¹ skupinu X alebo NH₂ a

X atóm chlóru, brómu, jódu, hydroxylovú skupinu alebo reaktívne funkčne obmenenú hydroxylovú skupinu,

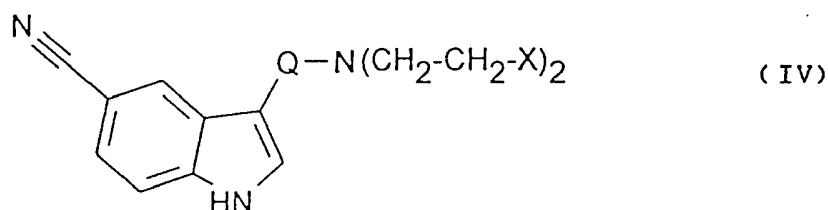
Q má hore uvedený význam,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde X² a X³ sú rovnaké alebo rôzne a keď je X¹=NH₂, znamenajú vždy X, alebo v inom prípade spolu znamenajú skupinu NH a Ar má uvedený význam,

alebo sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde

X a Q majú hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca V

(Ar-NH₂)

(V)

kde Ar má hore uvedený význam,

alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou premieňa na jednu z adičných solí s kyselinami.

5. Liečivo všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a jeho fyziologicky vhodné adičné soli s kyselinou ako 5-hydroxytryptamínový agonista a antagonist.

6. Farmaceutický prostriedok na boj s chorobami, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jeden derivát benzonitrilu alebo benzofluoridu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

7. Farmaceutický prostriedok na boj s chorobami podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jeden derivát benzonitrilu alebo benzofluoridu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I zo súboru zahŕňajúceho

- a) 3-[4-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,
- b) 3-[3-(4-(4-kyánfenyl)-1-piperaziny)propyl]-5-kyánindol,
- c) 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol-metánsulfonát,
- d) 3-[4-(4-(2-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol,
- e) 3-[4-(4-(3-fluór-4-kyánfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol a

f) 3-[4-(4-(4-fluórfenyl)-1-piperaziny)butyl]-5-kyánindol-
hydrochlorid.

8. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku, v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m , že sa derivát benzonitrilu alebo benzoflu-
oridu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziolo-
gicky vhodná soľ s kyselinou spracováva spolu s aspoň jedným pe-
vným, polokvapalným alebo kvapalným nosičom alebo pomocnou látkou
na vhodnú dávkovaciú formu.

9. Použitie derivátu benzonitrilu a benzofluoridu podľa nároku
1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodnej adičnej
solí s kyselinou na výrobu liečiva.