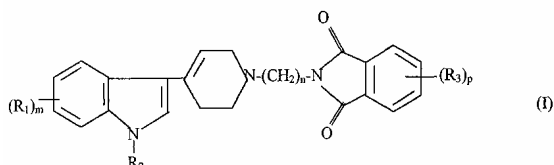


Винахід стосується нової групи похідних 3-тетрагідропіридин-4-іл-індолу формули (I)



де R₁ - галоген, CF₃, алкіл(1-3C), алкокси (1-3C), CN або SCH₃

M - величина 0, 1 або 2

R₂-H або алкіл (1-3C)

N - величина 3, 4, 5 або

R₃ - галоген, алкіл (1-3C) або алкокси (1-4C)

P - величина 0, 1 або 2

та їхніх солей.

Встановлено, що сполуки формули (I) виявляють високий ступінь спорідненості до D₂-рецепторів допаміну й слугують добрими інгібіторами повторного засвоєння серотоніну (ПЗС).

Найсприятливішими сполуками за винаходом є сполуки формули (I), де R₁ - водень (тобто m=0) або F, Cl, CH₃ або CN і m=1, R₂-H або CH₃, n=4, R₃ - водень (тобто p=0) або F або алкіл (1-4C), p=1, та їхні солі.

Особливо доцільне використання сполуки формули (I), де (R₁)m-F, R₂ - водень, n=4 та p=0 та її солей.

Встановлено, що сполуки згідно з винаходом виявляють високий ступінь спорідненості як до D₂-рецептору допаміну, так і до сайту повторного засвоєння серотоніну. Це сполучення корисне для лікування шизофренії та інших психічних розладів і може забезпечити більш повне усунення всіх симптомів захворювання (наприклад, позитивних та негативних симптомів).

Ці сполуки виявляють активність як антагоністи D₂-рецепторів допаміну, бо здатні антагонізувати викликану апоморфіном збуджену поведінку в мишей. Вони також є активними інгібіторами повторного засвоєння серотоніну, бо приводять до дії викликану 5-HTP поведінку в мишей.

Ці сполуки виявляють активність у терапевтичних моделях, чутливих до клінічно релевантних антипсихотичних засобів (наприклад, реакція зумовленого уникання - Van der Heyden & Bradford, Behav. Brain Res., 1988, 31:61-67), антидепресантів або анксиолітичних засобів (наприклад, придушення стресової вокалізації - Van der Poel et al., Psychopharmacology, 1989, 97:147-148).

На відміну від клінічно релевантних антагоністів -рецепторів допаміну, ці сполуки не схильні до спричинення каталесії у гризунів і як такі викликають менше екстрапірамідальних бічних ефектів, ніж відомі антипсихотичні засоби.

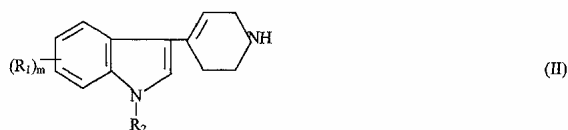
Інгібіторною активністю проти повторного засвоєння серотоніну, яка притаманна цим сполукам, можна пояснити терапевтичні ефекти, одержані на моделях поведінки, чутливих як до антидепресантів, так і до анксиолітичних засобів.

Ці сполуки можуть використовуватися для лікування розладів та захворювань центральної нервової системи, спричинених порушеннями допамінергічної або серотонергічної систем, як от агресивності, непокоєства, аутизму, запаморочень, депресій, розладів мислення чи пам'яті, а в першу чергу шизофренії та інших психічних розладів.

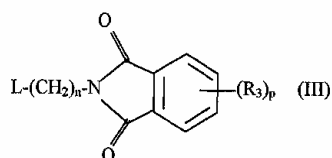
Фармакологічно прийнятними згідно з винаходом є адитивні солі зазначених сполук з відповідними кислотами, наприклад, з соляною, сірчаною, фосфорною, азотною, або солі органічних кислот, як от цитринової, фумарової, малеїнової, винної, оцтової, бензойної, p-толуолсульфонової, метансульфонової та нафталінсульфонової.

Ці сполуки та їхні адитивні солі можна перевести до форм, придатних до введення, відомими способами із застосуванням допоміжних речовин, як от рідкі та тверді носії.

Сполуки формули (I) можна одержати наступними способами: а) реакцією сполуки формули (II)



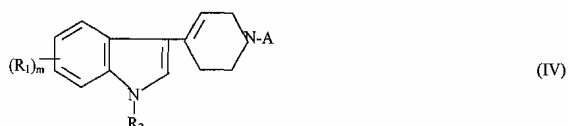
зі сполукою формули (III)



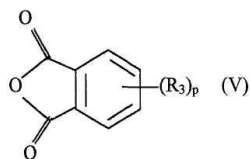
де значення символів наведені вище, а L - так звана відчеплювана група, наприклад, бром-.

Ця реакція відбувається у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності тріетиламіну або K₂CO₃ та KI за температури перегонки або

б) шляхом (i) відновлення ціаногрупи у сполуці формули (IV)



де А представляє групу $-(CH_2)_{n-1}-CN$, до відповідної групи $-(CH_2)_nNH_2$;
(ii) реакції одержаного аміну з можливо заміщеним фталевим ангідридом формули (V)



де значення символів наведені вище.

Стадію (i) реакції (b) можна проводити, наприклад, з $LiAlH_4$ в органічному розчиннику, як от тетрагідрофуран, за температури перегонки.

Стадію (ii) можна провадити, наприклад, в таких органічних розчинниках, як тетрагідрофуран та толуол, за температури перегонки.

Вихідні сполуки формули (II), що використовуються у способі (a), можна одержувати відомим чином реакцією можливо заміщеного похідного індолу з 4-піперидоном.

Вихідні сполуки формули (IV) для способу (b) можна одержувати реакцією сполуки формули (II) з бромалкілнітрилом формули $Br-(CH_2)_{n-1}CN$ відомим чином.

Далі приготування сполук формули (I) описується докладніше у нижченаведених прикладах.

Приклад 1

Одержання 1-метил-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу

До розчину 4-піперидон. $H_2O.HCl$ (50г, 0,32моля) у 100мл оцтової кислоти та 150мл трифтороцтової кислоти додають по краплям розчин 1-метиліндолу (11,5мл, 0,09моля) у 100мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1год. реакційну суміш концентрують (у вакуумі, температура близько $30^{\circ}C$), додають воду, роблять суміш основною за допомогою карбонату калію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відокремлюють, сушать та очищають колоночною хроматографією на сілікагелі (діхлорметан / метанол / гідроксид амонію =84/15/1), одержуючи 9г (вихід 47%) цільової сполуки.

Приклад 2

Одержання 5-фтор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу

До розчину натрію (60г, 2,6моля) у 1000мл метанолу додають 5-фторіндол (49г, 0,36моля) та 4-піперидон. $H_2O.HCl$ (170г, 1,11моля). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником 18 годин, потім концентрують, додають воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушать на сульфаті натрію та концентрують. Одержану тверду фазу розчиняють у метанолі (близько 200мл), після чого розбавляють водою (біля 1000-1500мл). Осадок збирають, промивають водою та петролейним ефіром і висушують у вакуумній пічці при $60^{\circ}C$. Вихід жовтого продукту 74г (95%).

Приклад 3

Одержання $NH-[4-4-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідротридин-1-іл]бутил$ -фталімід. HCl (сполука 1)

Розчин 5-фтор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу (7,5г, 34,7ммоль), $N-(4-бромбутил)фталіміду$ (10,8г, 38,3 ммоль), триетиламіну (4,5мл) та йодиду калію (5,5г) у 150мл ацетонітрилу нагрівають із зворотним холодильником 18 годин. Реакційну суміш концентрують та очищають колоночною хроматографією із сілікагелем (діхлорметан / метанол / гідроксид амонію =92/7,5/0,5), одержуючи 8,3г цільової сполуки як вільної основи. Точка топлення $186^{\circ}C$. Гідрохлорид готують розчиненням зазначеної вільної основи у 20мл 1М HCl в етанолі. Розчин концентрують, одержаний твердий продукт промивають ефіром. Вихід 8,4г (84%) сполуки 1, точка топлення $224^{\circ}C$.

Приклад 4

Одержання 5-фтор-3-[1-(3-ціанопропіл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]індолу

Розчин 5-фтор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу (10г, 46ммоль), 4-бромбутирнітрилу (5,6г, 56ммоль), карбонату калію (6,3г) та йодиду калію (7,6г) у 100мл ацетонітрилу нагрівають із зворотним холодильником 18 годин. Суміш фільтрують і фільтровий залишок промивають діхлорметан / метанол / гідроксидом амонію =84/15/1. Органічну фазу концентрують, одержуючи 10,9г (83%) цільової сполуки. Точка топлення $152^{\circ}C$.

Приклад 5

Одержання 5-фтор-3-[1-(4-амінбутил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]індолу

До розчину 5-фтор-3-[1-(3-ціанопропіл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]індолу (10г, 35ммоль) у 300мл сухої THF повільно додають $LiAlH_4$ (2,0г). Суміш перемішують та нагрівають із зворотним холодильником 2год. Потім охолоджують реакційну суміш і повільно додають воду (1,9мл) у (10мл) THF, а далі 2N гідроксид натрію (1,9мл). Суміш нагрівають із зворотним холодильником 0,25год. Ю фільтрують крізь "Хайфлю" мембрану та концентрують, одержуючи 8,76г (88%) цільової сполуки.

Приклад 6

Одержання $N-[4-[4-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]бутил]-4-фторфталіміду$ (сполука 19)

До розчину 5-фтор-3-[1-(4-амінбутил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]індолу (1,46г, 5ммоль) у 20мл THF додають 4-фторфталевий ангідрид та 50мл толуолу, видаляють дистиляцією і одержану суміш нагрівають із зворотним холодильником 18 годин, азеотропно видаляючи воду (в апараті Діна і Старка). Реакційну суміш концентрують та очищують колоночною хроматографією із сілікагелем (діхлорметан / метанол / гідроксид амонію = 92,7/7,5/0,5). Вихід цільової сполуки 19 становить 1,52г (69%). Точка топлення $197-199^{\circ}C$.

За способом а), як наведено у прикладах 1-3, або способом, як наведено у прикладах 4-6, одержані сполуки, які перелічені у наступній таблиці:

Сполука №	(R ₁) _m	R ₂	n	(R ₃) _p	Сіль/основа	Точка топлення, °C
1	5-F	H	4	H	HCl	224 (розклад)
2	H	H	4	H	Основа	193-194
3	H	H	3	H	Основа	190-192
4	H	CH ₃	4	H	HCl	230
5	7-CH ₃	H	4	H	Основа	175-178
6	5-F	H	3	H	Основа	174-176
7	H	H	4	3-F	Основа	173-174
8	H	H	4	3-CH ₃	Основа	184-185
9	H	H	4	3-CH ₃	Основа	195-198
10	5-CN	H	3	H	Основа	Аморфна
11	5-CN	H	4	H	Основа	Аморфна
12	5-Cl	H	4	H	Основа	Аморфна
13	H	H	4	4-F	Основа	197-198
14	H	H	4	4-t.C ₄ H ₉	Фумарат	243-245
15	5-F	H	4	4-t.C ₄ H ₉	Фумарат	193-195
16	5-F	H	4	3-CH ₃	Основа	167-168
17	5-F	H	4	4-CH ₃	Основа	199-200
18	5-F	H	4	3-F	Основа	188-190
19	5-F	H	4	4-F	Основа	197-199
20	H	H	6	H	Основа	196-197
21	5-F	H	6	H	Основа	170-172
22	5-F	H	4	4,5-diCl	Основа	216-218
23	H	H	4	4,5-diCl	Основа	217-218
24	5-F	H	5	H	Основа	194-198
25	5-F	H	4	4-Cl	Основа	186-188
26	H	H	4	4-Cl	Основа	209-215