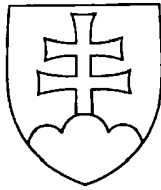


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

109-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: 13. 6. 2001  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: PA 2000 01018  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 29. 6. 2000  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DK  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 2. 5. 2003  
Vestník ÚPV SR č.: 5/2003  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: PCT/DK01/00407  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: WO02/00645

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C07D401/14,  
C07D413/14,  
A61K 31/4045,  
A61K 31/4523,  
A61K 31/47,  
A61K 31/538,  
A61P 25/06,  
A61P 25/18,  
A61P 25/20,  
A61P 25/22,  
A61P 25/24,  
A61P 25/28  
//(C07D401/14,  
C07D209:04,  
C07D211:04,  
C07D215:00,  
C07D217:00)  
(C07D413/14,  
C07D209:04,  
C07D211:04,  
C07D265:38)

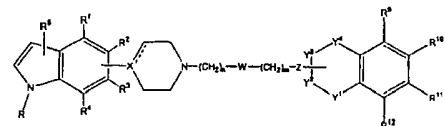
(71) Prihlasovateľ: H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

(72) Pôvodca: Bang-Andersen Benny, Kobenhavn, DK;  
Felding Jakob, Charlottenlund, DK;  
Kehler Jan, Kgs. Lyngby, DK;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Indolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:  
Opisujú sa indolové deriváty ako ligandy dopamínových a serotínových receptorov všeobecného vzorca (I), kde jeden z Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, a ďalšie významy substituentov Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Z, W, n, m, X, R a R<sup>1</sup> až R<sup>12</sup> sú uvedené v nárokoch a v opise. Indolové deriváty podľa vynálezu sú užitočné na liečenie určitých psychických a neurologických porúch, akými sú napríklad schizofrénia a iné psychózy, úzkostné poruchy, depresia, migréna, kognitívne poruchy, ADHD a na zlepšenie spánku.



(1)

Indolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa vzťahuje na novú triedu indolových derivátov s afinitou pre dopamínový D<sub>4</sub> receptor. Z tohto dôvodu sú tieto zlúčeniny užitočné na liečenie určitých psychických a neurologických porúch, najmä psychóz. Zlúčeniny majú afinitu taktiež pre 5-HT<sub>2A</sub> receptor.

### Doterajší stav techniky

Dopamínové D<sub>4</sub> receptory patria do dopamínovej D<sub>2</sub> subrodiny receptorov, ktorá sa považuje byť zodpovednou za antipsychotický účinok neuroleptík. Je známe, že vedľajšie účinky neuroleptických liekov, ktoré v prvom rade uplatňujú svoj účinok cez antagonizmus D<sub>2</sub> receptorov, sú zodpovedné za D<sub>2</sub> receptorový antagonizmus v prúžkovaných oblastiach mozgu. Avšak, dopamínové D<sub>4</sub> receptory sú v prvom rade umiestnené v oblastiach mozgu iných ako prúžkované teleso, čo nasvedčuje tomu, že antagonisty dopamínového D<sub>4</sub> receptora budú zbavené extrapyramidálnych vedľajších účinkov. Toto je ilustrované pomocou antipsychotika klozapínu, ktorý uplatňuje vyššiu afinitu pre D<sub>4</sub> než pre D<sub>2</sub> receptory, pričom mu chýbajú extrapyramidálne vedľajšie účinky (Van Tol a kol. Nature 1991, 350, 610; Hadley Medicinal Research Reviews 1996, 16, 507 až 526 a Sanner Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 383 až 393).

U množstva D<sub>4</sub> ligandov, ktoré boli považované za selektívne D<sub>4</sub> receptorové antagonisty (L745,879 a U-101958), sa ukázalo, že majú antipsychotický potenciál (Mansbach a kol. Psychopharmacology 1998 135, 194 až 200). Avšak, prednedávnom bolo zverejnené, že tieto zlúčeniny sú čiastkovými D<sub>4</sub> receptorovými agonistami v rôznych *in vitro* skúškach účinnosti (Gazi a kol. Br. J Pharmacol. 1998, 124, 889 až 896 a Gazi a kol. Br. J.: Pharmacol. 1999, 128, 613 až 620). Ďalej sa ukázalo, že klozapín, ktorý je účinným antipsychotikom, je tichým antagonistom (Gazi a kol., Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613 až 620).

Takže, D<sub>4</sub> ligandy, ktoré sú čiastočnými D<sub>4</sub> receptorovými agonistami alebo antagonistami, môžu mať blahodárne účinky voči psychózam.

Dopamínové D<sub>4</sub> antagonisty môžu byť taktiež užitočné na liečenie kognitívnych deficitov (Jentsch a kol. *Psychopharmacology* 1999, 142, 78 až 84).

Ďalej, bol publikovaný dôkaz genetickej spojitosti medzi "prvotne nepozorným" subtypom hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a tandemovým duplikačným polymorfizmom v géne, kódujúcom dopamínový D<sub>4</sub> receptor (McCracken a kol. *Mol. Psychiat.* 2000, 5, 531 až 536). Toto jasne indikuje spojitosť medzi dopamínovým D<sub>4</sub> receptorom a hyperaktívnou poruchou nedostatočnej pozornosti a ligandy ovplyvňujúce tento receptor môžu byť užitočné na liečenie tejto konkrétnej choroby.

V súvislosti so zlúčeninami, ktoré sú ligandami na rôznych serotonínových receptorových subtypoch sú známe rozličné účinky. Čo sa týka 5-HT<sub>2A</sub> receptora, o ktorom bola predtým zmienka ako o 5-HT<sub>2</sub> receptore, zverejnené boli nasledovné účinky, napr.: antidepresívny účinok a zlepšenie kvality spánku (Meert a kol. *Drug. Dev. Res.* 1989,18,119), redukcia negatívnych symptómov schizofrénie a extra-pyramidálnych vedľajších účinkov, spôsobených liečbou schizofrenických pacientov klasickými neuroleptikami (Gelders *British J Psychiatry* 1989, 155 (dodatok 5), 33). Ďalej, selektívne 5-HT<sub>2A</sub> antagonisty by mohli byť účinné na profylaxiu a liečenie migrény (Scrip Report; "Migraine-Current trends in research a treatment"; PJB Publications Ltd.; May 1991) a na liečenie úzkosti (Colpart a kol. *Psychopharmacology* 1985, 86, 303 až 305 a Perregaard a kol. *Current Opinion in Therapeutic Patents* 1993, 1, 101 až 128).

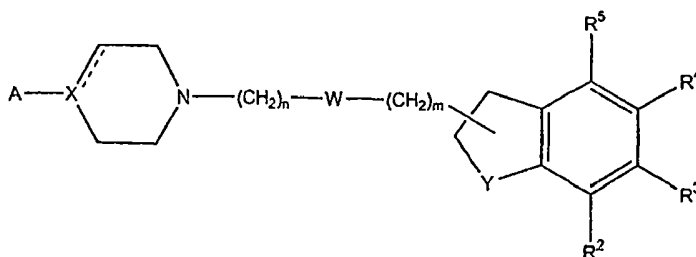
Niektoré klinické štúdie zahrnujú subtyp 5-HT<sub>2</sub> receptora pri agresívnom správaní. Ďalej, atypické serotonín-dopamínové antagonisté neuroleptiká majú 5-HT<sub>2</sub> receptorový antagonistický účinok okrem svojich dopamín blokujúcich vlastností a bolo uvedené, že majú antiagresívne správanie (Connor a ďalší, *Exp. Opin. Ther. Patents.* 1998, 8 (4), 350 až 351).

V poslednom čase sa taktiež nahromadili dôkazy, ktoré podporujú názor, že selektívne 5-HT<sub>2A</sub> antagonisty môžu byť liekmi, použiteľnými na liečenie pozitívnych symptómov psychózy (Leysen a kol. *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 367

až 390 a Carlsson Current Opinion in CPNS Investigational Drugs 2000,2 (1), 22 až 24).

Ďalej, dopamínové D<sub>4</sub> receptorové ligandy sú možnými liekmi na liečenie schizofrénie a iných psychóz, a zlúčeniny s kombinovaným účinkom na dopamínové D<sub>4</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptory môžu mať ďalší osov zo zvýšeného účinku na pozitívne a negatívne symptómy pri schizofrénii, zahrnujúce symptómy depresie a úzkosti.

Dopamínové D<sub>4</sub> ligandy, týkajúce sa zlúčenín podľa vynálezu sú známe z WO 98/28293. Indánové a dihydroindolové deriváty, ktoré sú v ňom zahrnuté majú všeobecný vzorec



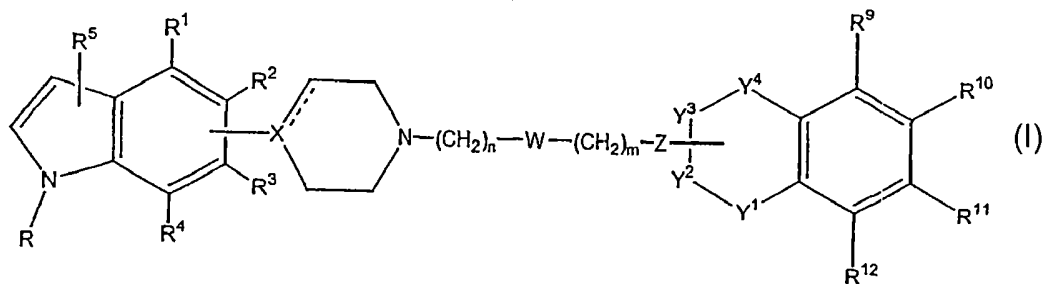
kde A je indol a Y je skupina doplňujúca indán alebo dihydroindol a ostatné substituenty sú také, ako je uvedené v prihláške.

WO 94/18197, EP 329168, WO 93/16073, EP 732332, WO 98/37893 a WO 95/11680 zahrnujú zlúčeniny, o ktorých sa v nárokoch uvádza, že sú dopamínovými D<sub>4</sub> ligandami, ktoré sú použiteľné ako antipsychotiká, ktoré majú, podobne ako zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, tetrahydrochinolinón alebo tetrahydroizochinolinón na jednom konci svojej molekuly. Avšak, tieto zlúčeniny neobsahujú indol, ako je to v prípade zlúčenín podľa predkladaného vynálezu. O zlúčeninách z WO 93/16073 sa uvádza, že majú taktiež antagonistický účinok na 5-HT<sub>2</sub> receptoroch.

Úlohou predkladaného vynálezu je poskytnúť zlúčeniny, ktoré sú čiastočnými agonistami alebo antagonistami na dopamínovom D<sub>4</sub> receptore, obzvlášť zlúčeniny s kombinovanými účinkami na dopamínovom D<sub>4</sub> receptore a na 5-HT<sub>2A</sub> receptore.

## Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú indolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

- Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je O, S alebo CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>, pod podmienkou, že iba jeden z Y<sup>3</sup> a Y<sup>4</sup> je O alebo S;
- Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>1</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>1</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;
- Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>3</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>3</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>1</sup> je CHR<sup>6</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;

W je väzba, O, S, CO, CS, SO alebo SO<sub>2</sub>;

n je celé číslo od 0 do 5, m je celé číslo od 0 do 5 a n + m je 1 až 6; pod podmienkou, že keď W je O alebo S, potom n ≥ 2 a m ≥ 1; keď W je CO, CS, SO alebo SO<sub>2</sub>, potom n ≥ 1 a m ≥ 1;

X je C, CH alebo N, pod podmienkou, že keď X je C, čiarkovaná čiara znamená väzbu, a keď X je N alebo CH, čiarkovaná čiara neznamená väzbu;

jeden z R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> tvorí väzbu s X a ostatné R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> a R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup> sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, kyano, nitro, amino, hydroxy, C<sub>1-6</sub>-alkyl-amino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-amino, C<sub>1-6</sub>-alkylu, C<sub>2-6</sub>-alkenylu, C<sub>2-6</sub>-alkinylu, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkyltio, C<sub>1-6</sub>-alkylovej skupiny substituovanej

hydroxylom alebo tiolom, C<sub>3-8</sub>-cykloalkylu, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylu, acylu, tioacylu, trifluórmetylu, trifluórmetylsulfonylu alebo C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylovej skupiny;

R je vodík, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkinyl, C<sub>1-6</sub>-alkylová skupina substituovaná hydroxylom alebo tiolom, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, acyl, tioacyl, trifluórmetylsulfonylová skupina a C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

V prvom uskutočnení sa predkladaný vynález vzťahuje na zlúčeniny, v ktorých Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je O, S alebo CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>, pod podmienkou, že iba jeden z Y<sup>3</sup> a Y<sup>4</sup> je O alebo S.

Výhodnými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu sú tie, v ktorých:

Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub> a CO; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;

Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> je CO, Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;

Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>; a

Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO, Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>, Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

V druhom uskutočnení sa predkladaný vynález vzťahuje na zlúčeniny, v ktorých Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>1</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>1</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>:

Výhodnými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu sú tie, v ktorých:

Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>1</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub> a CO; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>1</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;

Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> je CO, Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>;

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^1$  sú  $CH_2$ ;  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ; a

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO,  $Y^1$  je  $CH_2$ ,  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

V treťom uskutočnení sa predkladaný vynález vzťahuje na zlúčeniny, v ktorých

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$ , CO, CS, SO a  $SO_2$ ; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^3$  je  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

Výhodnými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu sú tie, v ktorých:

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$  a CO;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ;

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je  $CH_2$  a  $Y^3$  je CO;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ;

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ; a

$Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO a  $Y^3$  je  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

Vo výhodnom uskutočnení sa predkladaný vynález vzťahuje na zlúčeniny, v ktorých  $R^2$  alebo  $R^3$  tvoria väzbu s X.

V ďalších uskutočneniach sa vynález vzťahuje na jednotlivé zlúčeniny, v ktorých X je N, C alebo CH.

V ďalšom špecifickom uskutočnení sa vynález vzťahuje na také zlúčeniny, v ktorých jeden z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  tvorí väzbu s X a ostatné  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , a  $R^5$  a  $R^9$  až  $R^{12}$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, kyano, nitro, amino,  $C_{1-6}$ -alkylu,  $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -alkyltio, hydroxy a trifluórmetylovej skupiny a R je vodík,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylkarbonyl,

Vo výhodnom uskutočnení, vo vyššie spomenutých zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu sú  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  vodík alebo halogén.

V ďalšom výhodnom uskutočnení, vo vyššie spomenutých zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu sú, R,  $R^1$  až  $R^5$ , a  $R^9$  až  $R^{12}$  vybrané zo skupiny

pozostávajúcej z vodíka a halogénu. Obzvlášť sú R<sup>1</sup> až R<sup>4</sup> vybrané z vodíka a fluóru.

V inom uskutočnení, vo vyššie spomenutých zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu, W je väzba a n + m je celé číslo od 2 do 4.

Špecifické zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

5-{4-[2-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)etyl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
6-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
6-{4-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1H-indol,  
5-{4-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-chinolín-2-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[4-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-chinolín-2-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol, a  
5-{4-[4-(3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperazín-1-yl}-1H-indol,  
alebo ich farmaceuticky prijateľných solí.

Ukázalo sa, že zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú vysokú afinitu pre dopamínový D<sub>4</sub> receptor, a že sú čiastočnými agonistami alebo antagonistami na tomto receptore. Zlúčeniny taktiež vykazujú afinitu pre serotonergné 5-HT<sub>2A</sub> receptory.

Ďalej sa zlúčeniny podľa vynálezu považujú za užitočné na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, kognitívnych porúch,



vedľajších účinkov vyvolaných konvenčnými antipsychotickými látkami, migrény, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku.

V inom aspekte poskytuje predkladaný vynález farmaceutický prostriedok zahrnujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I určenú vyššie, alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou v terapeuticky účinnom množstve, výhodne spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

V ďalšom aspekte poskytuje predkladaný vynález použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I určenej vyššie, alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie vyššie uvedených porúch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať vo forme svojich optických izomérov a takéto optické izoméry sú taktiež obsiahnuté týmto vynálezom.

Výraz C<sub>1-6</sub>-alkyl sa vzťahuje na rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu, ktorá má od jedného do šiestich atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-propyl, pentyl a hexyl.

Podobne, C<sub>2-6</sub>-alkenyl a C<sub>2-6</sub>-alkinyl, každý osobitne znamená také skupiny, ktoré majú od dvoch do šiestich atómov uhlíka, pričom C<sub>2-6</sub>-alkenyl obsahuje jednu dvojitú väzbu a C<sub>2-6</sub>-alkinyl jednu trojitú väzbu, ako je napríklad etenyl, propenyl, butenyl, etinyl, propinyl a butinyl.

Výrazy C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkyltio, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonyl, atď. označujú také skupiny, v ktorých alkylovou skupinou je C<sub>1-6</sub>-alkyl určený vyššie.

Výraz C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl označuje monocyklický alebo bicyklický cyklus, ktorý má od troch do ôsmich atómov uhlíka, akým je cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, atď.

Halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Tu použitý výraz acyl znamená formylovú, C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonylovú, arylkarbonylovú, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonylovú, C<sub>3-8</sub>-cykloalkylkarbonylovú alebo C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonylovú skupinu a výrazom tioacyl je označená zodpovedajúca acylová skupina, v ktorej je karbonylová skupina nahradená tiokarbonylovou skupinou.

Výraz aryl sa vzťahuje na cyklickú aromatickú skupinu, akou je napríklad fenyľ, naftyl, najmä fenyľ, pričom je zahrnutý aj metylovou skupinou substituovaný fenyľ alebo naftyl.

Adičné soli zlúčenín podľa predkladaného vynálezu s kyselinou sú farmaceuticky prijateľné soli vytvorené s netoxickými kyselinami. Príkladmi takýchto organických solí sú tie, ktoré sú vytvorené s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou jantárovou, oxálovou, bis-metylénsalicylovou, metán-sulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínnoú, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jabľčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, asparágovou, steárovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou a teofylínoctovou, takisto ako s 8-haloteofylínmi, akým je napríklad 8-brómteofylín. Príkladmi takýchto anorganických solí sú tie, ktoré sú vytvorené s kyselinou chlorovodíkovou, bromodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou.

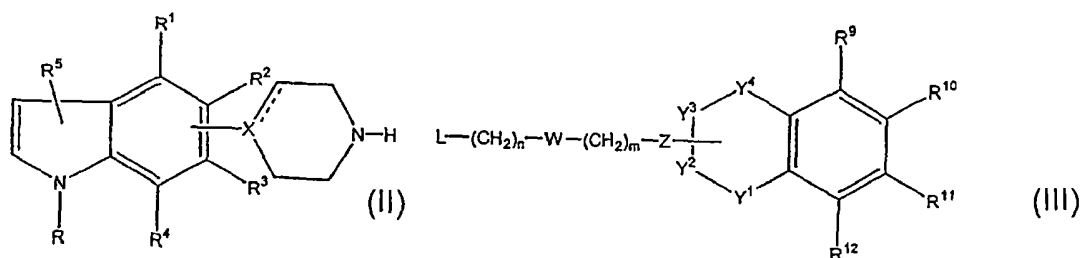
Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu alebo tie, ktoré sú vyrobené v zhode s týmto vynálezom, sa môžu podávať akoukoľvek vhodnou cestou, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov, sirupov, atď. alebo parenterálne vo forme roztokov pre injekciu. Na prípravu takýchto prostriedkov sa môžu použiť spôsoby, ktoré sú v danej oblasti techniky dobre známe a akékoľvek farmaceuticky prijateľné nosiče, zriedčovadlá, excipienty alebo iné aditíva, ktoré sa bežne používajú v danej oblasti techniky.

Bežne sa zlúčeniny podľa vynálezu podávajú v jednotkovej dávkovej forme, obsahujúcej uvedené zlúčeniny v množstvách od približne 0,01 do 100 mg.

Celková denná dávka je zvyčajne z rozsahu od približne 0,05 do 500 mg, a najvýhodnejšie od približne 0,1 do 50 mg účinnej zlúčeniny podľa vynálezu.

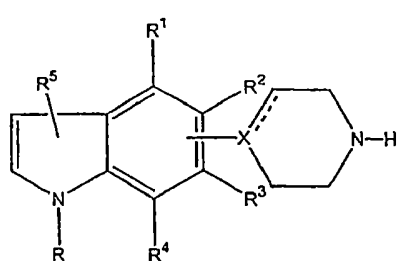
Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené nasledovne:

1) Alkyláciou piperazínu, piperidínu alebo tetrahydropyridínu všeobecného vzorca II s alkylačným derivátom všeobecného vzorca III

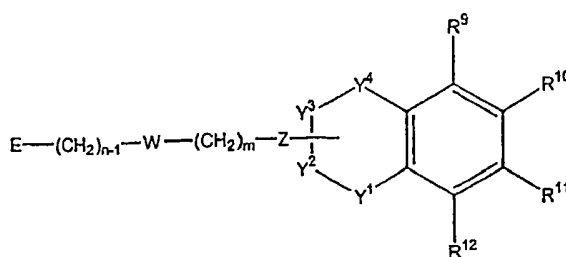


kde R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup>, X, Z, n, m, W a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie, a L je odštiepiteľná skupina, akou je napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

2) Redukčnou alkyláciou amínu všeobecného vzorca II s reakčným činidlom všeobecného vzorca IV



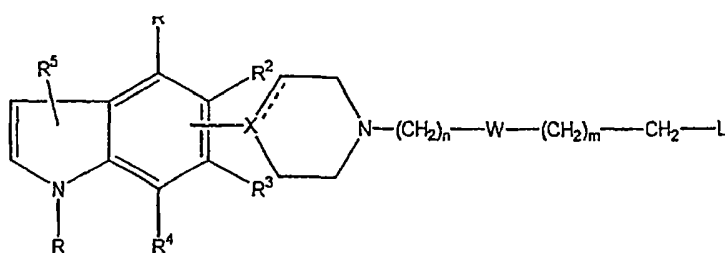
(II)



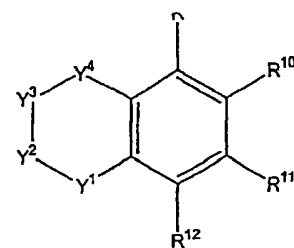
(IV)

kde R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup>, X, Z, n, m, W a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie, a E je buď aldehydová alebo aktivovaná skupina karboxylovej kyseliny;

3) Alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca VI s alkylačným derivátom všeobecného vzorca V



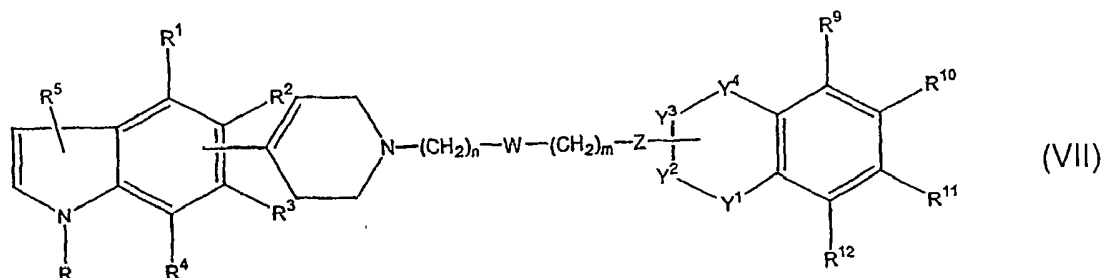
(V)



(VI)

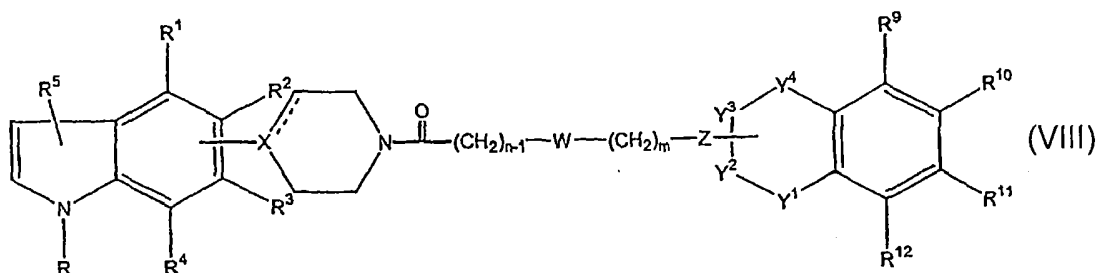
kde X, R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, n, m, W a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie, L je odštiepiteľná skupina, akou je napríklad halogén, mesilát alebo tosilát, a Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup> majú význam uvedený vyššie, s výnimkou, že jeden z Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup>, ktorý by mal byť bodom spojenia, je NH alebo N<sup>-</sup>;

4) Redukciou tetrahydropyridinylovej dvojitej väzby v derivátoch všeobecného vzorca VII



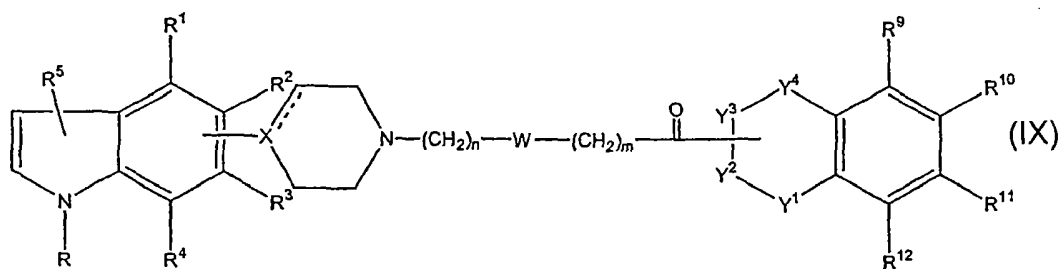
kde R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup>, Z, n, m a W majú význam uvedený vyššie;

5) Redukciou amidkarbonylu v zlúčenine všeobecného vzorca VIII



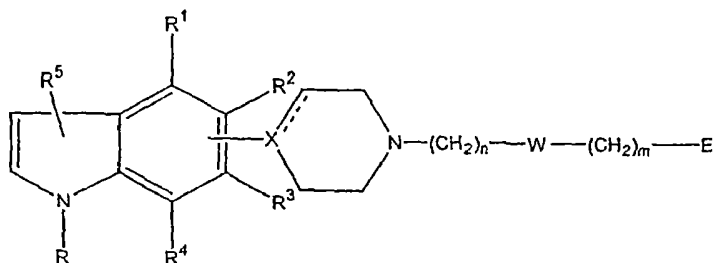
kde R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup>, X, n, m, W, Z a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie;

6) Redukciou amidkarbonylu v zlúčenine všeobecného vzorca IX

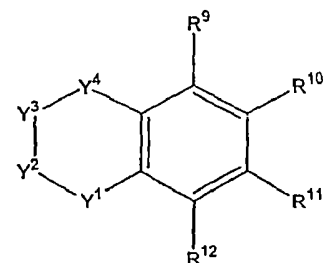


kde R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup>, X, n, m, W, a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie;

7) Redukčnou alkyláciou amínu všeobecného vzorca XI s reakčným činidlom všeobecného vzorca X



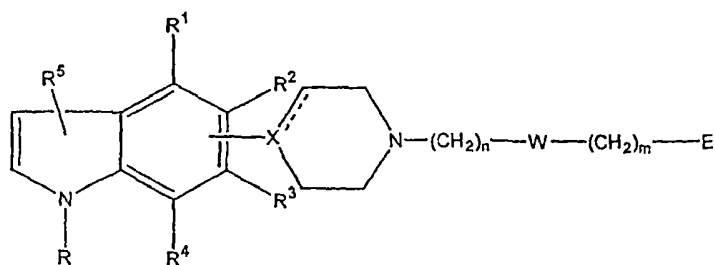
(X)



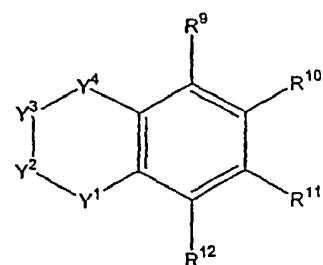
(XI)

kde X, R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, n, m, W a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie, a E je buď aldehydová alebo aktivovaná skupina karboxylovej kyseliny a Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup> majú význam uvedený vyššie, s výnimkou, že jeden z Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup>, ktorý by mal byť bodom spojenia, je NH a člen kruhu susediaci s NH je CH<sub>2</sub>;

8) Acyláciou amínu všeobecného vzorca XI s reakčným činidlom všeobecného vzorca X



(X)



(XI)

kde X, R, R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> až R<sup>12</sup>, n, m, W a čiarkovaná čiara majú význam uvedený vyššie, a E je buď aldehydová alebo aktivovaná skupina karboxylovej kyseliny a Y<sup>1</sup> až Y<sup>4</sup> majú význam uvedený vyššie, s výnimkou, že jeden z Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup>, ktorý by mal byť bodom spojenia je NH a člen kruhu susediaci s NH je CH<sub>2</sub>;

hneď potom sa zlúčenina všeobecného vzorca I izoluje vo forme voľnej bázy alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

Alkylácia podľa spôsobov 1) a 3) sa bežne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad vhodný vriaci alkohol alebo ketón, výhodne v prítomnosti organickej alebo anorganickej zásady (uhličitan draselný,

diizopropyletylamín alebo trietylamín) pri refluxnej teplote. Alternatívne sa alkylácia môže uskutočniť pri konštantnej teplote, ktorá je iná ako teplota varu, v jednom z vyššie spomenutých rozpúšťadiel alebo v dimetylformamide (DMF), dimetylsulfoxide (DMSO) alebo *N*-metylpyrolidín-2-óne (NMP), výhodne v prítomnosti zásady.

Niektoré z amínov všeobecného vzorca II sú známe z literatúry alebo sa môžu pripraviť analogicky (pozri WO 98/28293, US patent č. 5.576319 alebo WO 94/20459). Piperazíny všeobecného vzorca II sa môžu pripraviť z nitroindolov redukciou nitroskupiny na anilín, ktorý je následne vystavený piperazínovej syntéze pomocou spôsobov známych odborníkovi z danej oblasti techniky (pozri taktiež Kruse a kol. Recl. Trav. Chim., Pays-Bas. 1988, 107, 303 až 309).

Piperidíny, akými sú napríklad 5-(piperidín-4-yl)-1*H*-indoly sa môžu pripraviť z príslušných tetrahydropyridínov (WO 94/20459). Alkylačné činidlá všeobecného vzorca III sú známe z literatúry (pozri Oshiro a kol. J Med. Chem. 2000, 43, 177 až 189 a EP-B1-512525), alebo sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú zrejmé odborníkovi z danej oblasti techniky pomocou analogickej syntéznej postupnosti (pozri Kowalski a kol. J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 187 až 189, Mokrosz a kol. Pharmazie 1997, 52, 423 až 428 a Misztal a kol. Med. Chem. Res. 1992, 2, 82 až 87).

Alkylačné činidlá všeobecného vzorca V sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú zrejmé odborníkovi z danej oblasti techniky, a zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre.

Redukčná alkylácia podľa spôsobov 2) a 7) sa uskutočňuje pomocou štandardných postupov známych z literatúry. Reakcia sa môže uskutočniť v dvoch krokoch, napr. kopuláciou derivátov všeobecného vzorca II/XI a reakčného činidla všeobecného vzorca IV/X pomocou štandardných postupov použitím chloridu karboxylovej kyseliny alebo použitím kopulačných činidiel, akými sú napríklad dicyklohexylkarbodiimid s následnou redukciou výsledného amidu hydridom hlinitolítym alebo alánom. Reakcia sa môže taktiež uskutočniť štandardným jedno-hrncovým spôsobom. Aldehydy alebo karboxylové kyseliny všeobecného vzorca IV/X sa môžu pripraviť analogicky podľa syntéznej postupnosti opísanej pre alkylačné činidlá všeobecného vzorca III/IV, ale za použitia acetálom chránených

halogénalkanálových derivátov alebo zodpovedajúcich chránených derivátov karboxylových kyselín.

Alkylácia podľa spôsobu 3), kde  $Y^1$ ,  $Y^2$  alebo  $Y^3$  je CO, CS, SO alebo  $SO_2$ , je výhodne uskutočňovaná reakciou dusíkového aniónu zlúčeniny všeobecného vzorca VI so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Dusíkový anión zo zlúčeniny všeobecného vzorca VI môže byť pripravený v inertnom organickom rozpúšťadle, napr. v dimetylformamide (DMF), dimetylsulfoxide (DMSO) alebo *N*-metylpyrolidín-2-óne (NMP), za použitia silnej zásady, akou je napr. NaH, pred alkyláciou.

Redukcia dvojitej väzby podľa spôsobu 4) je vo všeobecnosti uskutočňovaná pomocou katalytickej hydrogenácie za nízkeho tlaku (< 0,303 MPa (> 3 atm.)) v Parrovom prístroji alebo použitím redukčných činidiel, akými sú napríklad diborán alebo hydroboritanové deriváty také, aké sa vytvárajú *in situ* z  $NaBH_4$  v trifluóroctovej kyseline v inertných rozpúšťadlách, akým je napríklad tetrahydrofurán (THF), dioxán alebo dietyléter. Východiskové látky všeobecného vzorca VII môžu byť pripravené pomocou postupov 1), 3), 7) a 8).

Redukcia amidových skupín podľa spôsobov 5) a 6) je najvhodnejšie uskutočňovaná s hydridom hlinitolítnym alebo alánom v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad tetrahydrofurán (THF) alebo dietyléter pri teplote od 0 °C do refluxnej teploty. Východiskové látky všeobecného vzorca VIII môžu byť pripravené pomocou postupov 2) a 3), zatiaľ čo východiskové látky všeobecného vzorca IX môžu byť pripravené pomocou postupov 1), 7) a 8).

Acylácia podľa spôsobu 8) je výhodne uskutočňovaná použitím kopulačných činidiel, akým je napríklad dicyklohexylkarbodiimid.

### Experimentálna časť

Teploty topenia sa stanovili na prístroji Büchi B-540 a sú nekorigované. Hmotnostné spektrá sa získali na prístroji PE Sciex API 150EX, vybavenom popri alternujúcom skenovacím spôsobe aj APCI zdrojom, aby sa poskytli informácie o molekulovej hmotnosti. Molekulový ión  $MH^+$  sa získal pri nízkom vstupnom napätí (5 až 20 V) a fragmentáciou pri vysokom vstupnom napätí (100 až 200 V).  $^1H$  NMR spektrá sa zaznamenali pri 500,13 MHz na prístroji Bruker Avance DRX500 alebo pri 250,13 MHz na prístroji Bruker AC 250. Ako rozpúšťadlá sa použili

deuterovaný chloroform (99,8% D) alebo dimetylsulfoxid (99,9% D). TMS sa použil ako vnútorný referenčný štandard. Hodnoty chemického posunu sú vyjadrené v ppm-hodnotách. Pre multiplicitu NMR signálov sa použili nasledovné skratky: s=singlet, d=dublet, t=triplet, q=kvartet, qui=kvintet, h=heptet, dd=dvojitý dublet, dt=dvojitý triplet, dq=dvojitý kvartet, tt=triplet tripletov, m=multiplet, b=široký. NMR signály zodpovedajúce kyslým protónom sú všeobecne vynechané. Obsah vody v kryštalických zlúčeninách sa stanovil pomocou Karlovej Fischerovej titrácie. V stĺpcovej chromatografii sa použil silikagél typu Kieselgel 60, 40 až 60 mesh ASTM.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príprava medziproduktov

##### A. Alkylačné činidlá

##### 1-(2-Chlóretyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón

Suspenzia hydridu sodného (3,0 g, 60% v minerálnom oleji) a dimetylformamidu (100 ml) sa udržiavala pri teplote 15 až 18 °C a potom nasledoval prídavok roztoku 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (10,0 g) v dimetylformamide (150 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 60 minút a potom nasledoval prídavok roztoku 2-chlóretylacetátu (10,0 g) v dimetylformamide (50 ml) pri teplote 20 °C. Výsledná zmes sa za 2 a pol hodiny ohriala na teplotu 80 °C, ochladila sa a vliala sa do ľadu. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a spojené organické fázy sa premyli soľankou, vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1), čo poskytlo surový 1-(2-acetoxyetyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón (10,2 g). Zmes surového 1-(2-acetoxyetyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu, metanolátu sodného (2,5 ml, 30% v metanole) a metanolu (250 ml) sa 16 hodín miešala pri teplote miestnosti a následne sa skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1), čo poskytlo zodpovedajúci alkohol vo forme červenej kryštalickej zlúčeniny (4,9 g).



Tento alkohol sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml) a potom nasledovalo pridanie trietylamínu (8,2 ml). Výsledná zmes sa ochladila na 5 až 6 °C a potom nasledovalo pridanie roztoku chloridu kyseliny metánsulfónovej (2 ml) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa prefiltrovala a odparila sa vo vákuu do sucha. Zvyšok sa rozpustil v dimetylformamide (50 ml) a potom nasledovalo pridanie chloridu lítneho (4,9 g), a výsledná zmes sa v priebehu 5 minút ohriala na 70 °C. Zmes sa vliala do soľanky a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>), prefiltrovali sa a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1), čo poskytlo produkt vo forme červeného oleja (2,9 g).

#### 1-(3-Brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón

Suspenzia hydridu sodného (6,8 g, 60% v minerálnom oleji) a dimetylformamidu (200 ml) sa udržiavala pri teplote 20 až 25 °C a potom nasledoval prídavok roztoku 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (25,0 g) v dimetylformamide (180 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 10 minút a potom nasledoval prídavok roztoku 1,3-dibrómpropánu (172 g) v dimetylformamide (150 ml) pri teplote 20 až 35 °C. Výsledná zmes sa miešala 20 minút pri teplote 30 °C a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa vliadol ľadu, a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>), prefiltrovali sa a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1), čo poskytlo produkt vo forme žltého oleja (27 g).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

1-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón  
z 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

1-(5-Brómpentán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón  
z 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu a 1,5-dibrómpentánu

4-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ón  
z 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

2-(3-Hydroxypropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón  
z 3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu a 3-brómpropanolu

2-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón  
z 3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

1-(3-Brómpropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón

Zlúčenina 2-(3-hydroxypropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón sa rozpustila v tetrahydrofuráne (100 ml) a potom nasledoval prídavok trietylamínu (5,2 ml). Výsledná zmes sa ochladila na 6 až 11 °C a potom nasledoval prídavok roztoku chloridu kyseliny metánsulfónovej (1,4 ml) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa 10 minút miešala pri teplote 5 °C, prefiltrovala sa a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v acetóne (250 ml) a nasledoval prídavok lítiumbromidu (6,5 g), a výsledná zmes vrela pod refluxom 2 hodiny. Zmes sa vliala do soľanky a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>), prefiltrovali sa a skoncentrovali sa vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:2), čo poskytlo produkt vo forme žltého oleja (2,7 g).

3-Bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)propán-1-ón

Roztok 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu (18,4 g) a trietylamín (19 g) sa schladili na teplotu 5 °C a potom nasledoval prídavok roztoku 3-brómpropanoylchloridu (25 g) v tetrahydrofuráne (50 ml). Výsledná zmes sa 45 minút miešala pri teplote 5 °C, prefiltrovala sa a skoncentrovala sa vo vákuu a použila sa bez ďalšieho čistenia.

Nasledujúca zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom:

4-Bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-ón  
z 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu a 4-brómbutanoylchloridu

B. Amíny

5-(Piperazín-1-yl)-1*H*-indol

Zmes 5-nitro-1*H*-indolu (34 g), paládia na aktivovanom uhlíku (Pd 5 %, voda 50 %) (2,5 g) a etylacetátu sa 1,5 hodiny pretrepávala pri teplote miestnosti pod 3 atmosférami vodíka. Zmes sa prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čo poskytlo kryštalickú zlúčeninu (28 g), ktorá sa rozpustila v tetrahydrofuráne (400 ml). Roztok sa potom následne pridal k vrúcej zmesi kyseliny *N*-benzyliminodioctovej (54,4 g) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (82,4 g) v tetrahydrofuráne (1100 ml), a výsledná zmes vrela 3 hodiny pod refluxom. Zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/trietylamin 100:4), čo poskytlo bielu kryštalickú zlúčeninu (57,5 g), ktorá sa následne rozpustila v tetrahydrofuráne (300 ml) a pridala sa k alánu v tetrahydrofuráne (500 ml) pri teplote 5 až 16 °C. Alán sa pripravil z hydridu hlinitolítneho (25 g) a koncentrovanej kyseliny sírovej (32,3 g). Zmes sa 45 minút miešala pri teplote 5 °C a následne sa stlmila prídavkom vody (50 ml), 15% vodného roztoku hydroxidu sodného (25 ml) a vody (125 ml). Zmes sa vysušila (MgSO<sub>4</sub>), prefiltrovala sa a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát), čo poskytlo hnedú olejovitú zlúčeninu (44,9 g), ktorá sa následne rozpustila v metanole (1000 ml) a pridala sa mravčan amónny (150 g) a paládium na aktivovanom uhlíku (Pd 5 %, voda 50 %) (12 g). Zmes vrela 45 minút pod refluxom, ochladila sa, prefiltrovala sa a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v zmesi tetrahydrofurán/etylacetát a pridala sa soľanka a koncentrovaný vodný roztok amoniaku, čo poskytlo základnú reakčnú zmes. Dve fázy sa odseparovali, vodná fáza sa extrahovala ďalšie dva razy so zmesou tetrahydrofurán/etylacetát. Spojené organické fázy sa premyli so soľankou, vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu. Zvyšok sa kryštalizoval zo zmesi tetrahydrofurán/*n*-heptán, čo poskytlo zlúčeninu z názvu tohto odseku (17,3 g).

#### 6-(Piperazín-1-yl)-1*H*-indol

pripravený podobným spôsobom ako 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indol, pričom sa vychádzalo zo 6-amino-1*H*-indolu (Brown a kol. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 5149 až 5150).

#### 5-(3,6-Dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indol

Pozri WO 94/20459.

#### 5-(Piperidín-4-yl)-1*H*-indol

Zmes 5-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolu (3,4 g), oxidu platiničitého (0,2 g) a kyseliny octovej (50 ml) sa 24 hodín pretrepávala pri teplote miestnosti pod 0,303 MPa (3 atmosférami) vodíka. Zmes sa prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: 4M amoniak v metanole), čo poskytlo zlúčeninu z názvu tohto odseku (1,3 g).

Príprava zlúčenín podľa vynálezu

#### Príklad 1

5-{4-[2-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)etyl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, oxalát

Zmes 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu (0,5 g), 1-(2-chlóretyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (1,04 g), bromidu lítneho (1,08 g), trietylamínu (1 ml), dimetylformamidu (2 ml), tetrahydrofuránu (25 ml) a butanónu (25 ml) vrela 5 hodín pod refluxom. Zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán/trietylamín 50:5:5). Zlúčenina z názvu tohto odseku sa izolovala vo forme oxalátovej soli z tetrahydrofuránu (0,15 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,55 (t, 2H); 2,80 - 2,95 (m, 4H); 3,05 (s, 4H); 3,15 (s, 4H); 4,15 (t, 2H); 6,30 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,95 - 7,10 (m, 2H); 7,15 - 7,35 (m, 5H); 10,85 (s, 1H). MS m/z: 375 (MH<sup>+</sup>), 174.

#### Príklad 2

2a: 5-{4-[3-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

K zmesi 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu (1,8 g) v dimetylformamide (25 ml) a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (2,9 g) v butanóne (100 ml) sa pridal trietylamín (5 ml) a nechala sa vrieť 4 hodiny pod refluxom. Zmes sa

prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu, a zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/trietylamín 100:4), čo poskytlo surový produkt vo forme oranžového oleja (3,0 g). Zlúčenina z názvu tohto odseku sa izolovala vo forme hydrochloridovej soli z acetónu ako kryštalická zlúčenina (0,9 g). Teplota topenia 246 až 248 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,00 - 2,10 (m, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,90 (t, 2H); 3,25 (široký s, 6H); 3,50 - 3,70 (m, 4H); 3,95 (t, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 - 7,40 (m, 6H); 11,05 (široký s, 2H). MS m/z: 389 (MH<sup>+</sup>), 188.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

2b: 5-{4-[4-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 1-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 233 až 236 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 - 1,65 (m, 2H); 1,75 - 1,85 (m, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,20 (s, 2H); 3,35 (široký s, 2H); 3,45 (široký s, 2H); 3,55 - 3,75 (m, 4H); 3,95 (t, 2H); 6,40 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,20 - 7,30 (m, 3H); 7,35 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 11,15 (široký s, 2H). MS m/z: 403 (MH<sup>+</sup>).

2c: 6-{4-[3-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, oxalát

zo 6-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,80 - 1,95 (m, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,75 - 2,90 (m, 4H); 3,00 (s, 4H); 3,20 (s, 4H); 3,95 (t, 2H); 6,30 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 - 7,30 (m, 5H); 7,40 (d, 1H); 10,80 (s, 1H). MS m/z: 389 (MH<sup>+</sup>), 188.

2d: 6-{4-[4-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, oxalát

zo 6-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 1-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 - 1,75 (m, 4H); 2,55 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 2,95 (t, 2H); 3,15 (s, 4H); 3,25 (s, 4H); 3,95 (t, 2H); 6,30 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 - 7,30 (m, 4H); 7,40 (d, 1H); 10,80 (s, 1H). MS m/z: 403 (MH<sup>+</sup>).

2e: 5-{1-[3-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,00 - 2,15 (m, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,75 - 2,95 (m, 4H); 3,25 (s, 4H); 3,55 - 3,80 (m, 2H); 3,90 - 4,10 (m, 2H); 6,05 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 - 7,30 (m, 4H); 7,30 - 7,45 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 10,30 (b s, 1H); 11,20 (s, 1H). MS m/z: 386 (MH<sup>+</sup>) 217, 149.

2f: 5-{1-[3-(2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,85 - 2,05 (m, 6H); 2,55 - 2,60 (m, 2H); 2,80 - 2,95 (m, 3H); 3,00 - 3,15 (m, 2H); 3,15 - 3,20 (m, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,95 (t, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 - 7,40 (m, 6H); 9,45 (b s, 1H); 11,00 (s, 1H). MS m/z: 388 (MH<sup>+</sup>) 188.

### Príklad 3

3a: 5-{4-[4-(3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indole, hydrochlorid

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (0,3 g), 4-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ónu (0,55 g) a trietylamínu (0,75 g) v dimetylformamide (5 ml) a butanóne (10 ml) vrela 6 hodín pod refluxom. Zmes sa skoncentrovala vo vákuu a zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamín 90:10:5), čo poskytlo surový produkt, ktorý sa izoloval vo forme hydrochloridovej soli z tetrahydrofuránu ako biela kryštalická zlúčenina (0,3 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 - 1,70 (m, 2H); 1,80 - 1,90 (m, 2H); 3,20 (t, 2H); 3,40 (široký s, 2H); 3,50 - 3,80 (m, 6H); 3,95 (t, 2H); 4,65 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 6,95 - 7,15 (m, 4H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 11,20 (s, 1H); 11,40 (široký s). MS m/z: 405 (MH<sup>+</sup>).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

3b: 5-{4-[3-(1-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,05 - 2,20 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 3,30 - 3,80 (m, 12H); 6,40 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 - 7,45 (m, 5H); 7,50 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 11,10 (s, 1H); 11,30 (široký s, 1H). MS m/z: 389 (MH<sup>+</sup>), 188.

3c: 5-{4-[4-(1-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 2-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,60 - 1,70 (m, 2H); 1,70 - 1,90 (m, 2H); 3,00 (t, 2H); 3,15 - 3,75 (m, 14H); 6,40 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 - 7,40 (m, 5H); 7,45 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 11,10 (s, 1H); 11,25 (široký s, 1H). MS m/z: 403 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 4

4a: 5-{4-[3-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

Suspenzia hydridu hlinitolítneho (0,56 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa miešala pri teplote 5 °C a potom nasledoval prídavok koncentrovanej kyseliny sírovej (0,73 g) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa 30 minút miešala pri teplote 5 °C a potom nasledoval prídavok 5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indolu (1,8 g) v tetrahydrofuráne (50 ml). Zmes sa 15 minút miešala pri teplote 5 °C a potom nasledoval štandardný postup. Zlúčenina z názvu tohto odseku sa izolovala vo forme hydrochloridovej soli z acetónu ako biela kryštalická zlúčenina (1,4 g). Teplota topenia 200 až 204 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,80 - 1,95 (m, 2H); 1,95 - 2,10 (m, 2H); 2,65 - 2,75 (m, 2H); 3,10 - 3,80 (m, 14H); 6,35 (s, 1H); 6,50 (t, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,90 - 7,00 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,30 - 7,40 (m, 2H); 11,05 (široký s, 2H). MS m/z: 375 (MH<sup>+</sup>), 199.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

4b: 5-{4-[3-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-{4-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indolu. Teplota topenia 206 až 209 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,65 - 1,80 (m, 2H); 1,80 - 1,90 (m, 2H); 1,90 - 2,05 (m, 2H); 2,75 - 2,85 (m, 2H); 2,25 (t, 2H); 3,40 (s, 4H); 3,60 (široký s, 2H); 3,70 - 3,90 (m, 4H); 4,00 (široký s, 2H); 6,55 (s, 1H); 6,85 (široký s, 1H); 7,00 - 7,20 (m, 3H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 11,45 (s, 1H); 12,00 (široký s, 1H). MS *m/z*: 389 (MH<sup>+</sup>), 256.

#### Príklad 5

5a: 5-{4-[3-(3,4-Dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

Zmes 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu (0,6 g), 3-bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)propán-1-ónu (1,2 g) a uhličitanu draselného (0,41 g) sa 16 hodín ohrievalo pri teplote 80 °C. Zmes sa skoncentrovala vo vákuu a zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamín 90:5:5), čo poskytlo surový produkt, ktorý sa izoloval vo forme hydrochloridovej soli z tetrahydrofuránu ako biela kryštalická zlúčenina. Teplota topenia 209 až 211 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,75 - 2,85 (m, 0,8H); 2,85 - 3,00 (m, 1,2H); 3,15 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,85 (s, 6H); 4,65 (s, 1,2H); 4,75 (s, 0,8H); 6,50 (s, 1H); 7,15 - 7,25 (m, 4H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 11,40 (s, 1H). MS *m/z*: 389 (MH<sup>+</sup>), 252, 214.

Nasledujúca zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom:

5b: 5-{4-[4-(3,4-Dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol

z 5-(piperazín-1-yl)-1*H*-indolu a 4-bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-ónu. Teplota topenia 122 až 125 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,70 - 1,85 (m, 2H); 2,30 - 2,40 (m, 2H); 2,40 - 2,50 (m, 2H); 2,75 - 2,80 (m, 0,8H); 2,85 - 2,90 (m, 1,2H); 3,05



(s, 4H); 3,35 (s, 4H); 3,70 (t, 2H); 4,60 (s, 1,2H); 4,70 (s, 0,8H); 6,30 (s, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,15 - 7,35 (m, 6H); 10,80 (s, 1H). MS m/z: 403 (MH<sup>+</sup>), 270.

#### Farmakologické testy

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa testovali v uznávaných a hodnoverných testoch. Testy boli nasledovné:

#### Inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 na ľudské dopamínové D<sub>4,2</sub> receptory

Touto metódou sa určila *in vitro* inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 (0,06 nM) pomocou liekov na membrány ľudských klonovaných dopamínových D<sub>4,2</sub> receptorov exprimovaných v CHO-bunkách. Metóda modifikovaná z NEN Life Science Products, Inc., technický dátový certifikát PC2533-10/96.

#### Inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]ketanserínu na 5-HT<sub>2A</sub> receptory

Zlúčeniny sa testovali vo vzťahu k ich afinite pre 5-HT<sub>2A</sub> receptory prostredníctvom stanovenia ich schopnosti inhibovať väzbu [<sup>3</sup>H]Ketanserínu (0,50 nM) na membrány z potkanieho mozgu (cortex) *in vitro*. Metóda opísaná v Sanchez a kol. Drug Dev. Res. 1991, 22, 239 až 250. Získané výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Väzbové dáta (hodnoty IC<sub>50</sub> v nM); alebo % inhibície

Zlúčenina číslo	D <sub>4</sub> -väzba	5-HT <sub>2A</sub> -väzba
1	90 % pri 50 nM	29
2a	3,2	13
2b	18	17
2c	94 % pri 50 nM	32
2d	58 % pri 50 nM	46 % pri 100 nM
2e	0,97	6,6
2f	1,6	22
3a	56 % pri 50 nM	89 % pri 100 nM

3b	78 % pri 50 nM	90
3c	56 % pri 50 nM	93 % pri 100 nM
4a	2,6	27
4b	8,8	19
5a	73 % pri 50 nM	29 % pri 100 nM
5b	81 % pri 50 nM	4,0

Vo všeobecnosti sa ukázalo, že zlúčeniny podľa vynálezu silne inhibujú väzbu [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 na dopamínové D<sub>4</sub> receptory. Zlúčeniny sa taktiež testovali v účelnej skúške, opisanej Gazim a kol. in Br. J. Pharmacol, 1999, 128, 613 až 620, a ukázalo sa, že zlúčeniny sú antagonistami alebo čiastočnými agonistami dopamínových D<sub>4</sub> receptorov.

Taktiež sa ukázalo, že zlúčeniny inhibujú väzbu [<sup>3</sup>H]ketanserínu na 5-HT<sub>2A</sub> receptory *in vitro*.

Navyše, okrem týchto testov boli zlúčeniny testované aj v nasledovných testoch:

#### Inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]spiperónu na potkanie dopamínové D<sub>2</sub> receptory

Touto metódou sa stanovila *in vitro* inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]spiperónu (0,5 nM) pomocou liekov na dopamínové D<sub>2</sub> receptory v membránach z potkanieho corpus stratum. Opis metódy a výsledky sú v Hyttel a kol. J. Neurochem. 1985, 44, 1615 až 1622.

#### Inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]prazosínu na potkanie alfa-1-receptory

Touto metódou sa stanovila *in vitro* inhibícia väzby [<sup>3</sup>H]prazosínu (0,25 nM) pomocou liekov na alfa-1-receptory v membránach z potkanieho mozgu. Metóda modifikovaná z Hyttel a kol. J. Neurochem. 1985, 44, 1615 až 1622.

Zlúčeniny nemajú žiadnu alebo len nízku afinitu pre dopamínový D<sub>2</sub> receptor a niektoré zo zlúčením majú veľmi nízku afinitu k alfa-1 adrenergickým receptorom.

Ďalej majú niektoré zo zlúčenín taktiež výhodne dobrú rozpustnosť a metabolickú stabilitu.

Ďalej sa zlúčeniny podľa vynálezu považujú za užitočné na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, kognitívnej poruchy, vedľajších účinkov vyvolaných konvenčnými antipsychotickými látkami, migrény, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku. Zlúčeniny podľa vynálezu sa považujú za obzvlášť užitočné na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie bez vyvolania extrapyramidálnych vedľajších účinkov.

#### Príklady farmaceutických prípravkov

Farmaceutické prípravky podľa predkladaného vynálezu môžu byť pripravené za použitia metód, ktoré sú bežné v danej oblasti techniky.

Napríklad: Tablety môžu byť pripravené zmiešaním účinnej látky s bežnými adjuvans a/alebo zriedčovadlami a následne stlačením zmesi v bežnom tabletovacom stroji. Príklady adjuvans alebo zriedčovadiel zahŕňujú: obilný škrob zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gummy a im podobné. Akékoľvek iné adjuvans alebo aditíva bežne používané na takéto účely, akými sú napríklad farbivá, chuťové látky, konzervačné látky atď. môžu byť použité pod podmienkou, že sú kompatibilné s účinnými látkami .

Roztoky pre injekcie sa môžu pripraviť rozpustením účinnej látky a možných aditív v časti roztoku pre injekciu, výhodne v sterilnej vode, upravením roztoku na požadovaný objem, jeho sterilizáciou a jeho plnením do vhodných ampúl alebo fľaštičiek. Môžu sa pridať akékoľvek vhodné, v danej oblasti techniky bežne používané aditíva, akými sú napríklad tonizačné činidlá, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

Typické príklady návodov na prípravu prípravkov podľa vynálezu sú nasledovné:

1) Tablety obsahujúce 5,0 mg účinnej zlúčeniny počítanej ako voľná báza:

Účinná zlúčenina	5,0 mg
Laktóza	60 mg
Kukuričný škrob	30 mg

Hydroxypropylcelulóza	2,4 mg
Mikrokryštalická celulóza	19,2 mg
Kroskarmelóza sodná typu A	2,4 mg
Stearan horečnatý	0,84 mg

2) Tablety obsahujúce 0,5 mg účinnej zloženy počítanej ako voľná báza:

Účinná zloženy	0,5 mg
Laktóza	46,9 mg
Kukuričný škrob	23,5 mg
Povidón	1,8 mg
Mikrokryštalická celulóza	14,4 mg
Kroskarmelóza sodná typu A	1,8 mg
Stearan horečnatý	0,63 mg

3) Sirup obsahujúci na mililiter:

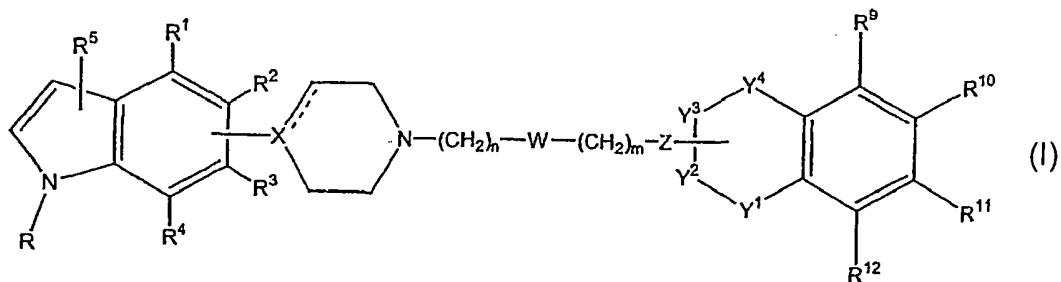
Účinná zloženy	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hydroxypropylcelulóza	15 mg
Glycerol	50 mg
Metyl-parabén	1 mg
Propyl-parabén	0,1 mg
Etanol	0,005 ml
Príchuť	0,05 mg
Sacharín sodný	0,5 mg
Voda	ad 1 ml

4) Injekčný roztok obsahujúci na mililiter:

Účinná zloženy	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Kyselina octová	0,05 mg
Sacharín sodný	0,5 mg
Voda	ad 1 ml

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Indolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

- a)  $Y^1$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^2$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$ , CO, CS, SO a  $SO_2$ ; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^2$  je  $CH_2$ ;  $Y^2$  je O, S alebo  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ , pod podmienkou, že iba jeden z  $Y^3$  a  $Y^4$  je O alebo S;
- b)  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^1$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$ , CO, CS, SO a  $SO_2$ ; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^1$  je  $CH_2$ ;  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ;
- c)  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$ , CO, CS, SO a  $SO_2$ ; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^3$  je  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ ;

W je väzba, O, S, CO, CS, SO alebo  $SO_2$ ;

X je C, CH alebo N, pod podmienkou, že keď X je C, čiarkovaná čiara znamená väzbu, a keď X je N alebo CH, čiarkovaná čiara neznamená väzbu;

n je celé číslo 0 až 5, m je celé číslo 0 až 5 a  $n + m$  je 1 až 6; pod podmienkou, že keď W je O alebo S, potom  $n \geq 2$  a  $m \geq 1$ ; keď W je CO, CS, SO alebo  $SO_2$ , potom  $n \geq 1$  a  $m \geq 1$ ;

jeden z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  tvorí väzbu s X a ostatné  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  a  $R^9$  až  $R^{12}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, hydroxyskupiny,  $C_{1-6}$ -alkyl-aminoskupiny, di- $(C_{1-6}$ -alkyl)-aminoskupiny,  $C_{1-6}$ -alkylu,  $C_{2-6}$ -alkenylu,  $C_{2-6}$ -alkinylu,  $C_{1-6}$ -alkoxyskupiny,  $C_{1-6}$ -alkyltioskupiny,  $C_{1-6}$ -alkylskupiny substituovanej hydroxylom alebo tiolom,  $C_{3-8}$ -

cykloalkylu, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylu, acylu, tioacylu trifluórmetylu, trifluórmetyl-sulfonylu alebo C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylu;

R je vodík, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkinyl, C<sub>1-6</sub>-alkylová skupina substituovaná hydroxylom alebo tiolom, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, acyl, tioacyl, trifluórmetylsulfonyl a C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Indolové deriváty podľa nároku 1, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je O, S alebo CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>, pod podmienkou, že iba jeden z Y<sup>3</sup> a Y<sup>4</sup> je O alebo S.

3. Indolové deriváty podľa nároku 2, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub> a CO; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

4. Indolové deriváty podľa nároku 2, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> je CO, Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

5. Indolové deriváty podľa nároku 2, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> je CO, Y<sup>3</sup> je CH<sub>2</sub> a Y<sup>4</sup> je CH<sub>2</sub>.

6. Indolové deriváty podľa nároku 2, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>2</sup> sú CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

7. Indolové deriváty podľa nároku 2, kde Y<sup>1</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO, Y<sup>2</sup> je CH<sub>2</sub>, Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

8. Indolové deriváty podľa nároku 1, kde Y<sup>2</sup> je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a Y<sup>1</sup> sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO a SO<sub>2</sub>; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a Y<sup>1</sup> je CH<sub>2</sub>; Y<sup>3</sup> je CHR<sup>7</sup> a Y<sup>4</sup> je O, S alebo CHR<sup>8</sup>.

9. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^1$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$  a CO; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^1$  je  $CH_2$ ;  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

10. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je  $CH_2$ ,  $Y^1$  je CO,  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

11. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je  $CH_2$ ,  $Y^1$  je CO,  $Y^3$  je  $CH_2$  a  $Y^4$  je  $CH_2$ .

12. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^1$  sú  $CH_2$ ;  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

13. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO a  $Y^1$  je  $CH_2$ ,  $Y^3$  je  $CHR^7$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

14. Indolové deriváty podľa nároku 8, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO a  $Y^1$  je  $CH_2$ ,  $Y^3$  je  $CH_2$  a  $Y^4$  je  $CH_2$ .

15. Indolové deriváty podľa nároku 1, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$ , CO, CS, SO a  $SO_2$ ; pod podmienkou, že aspoň jeden zo Z a  $Y^3$  je  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

16. Indolové deriváty podľa nároku 15, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z  $CH_2$  a CO;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

17. Indolové deriváty podľa nároku 15, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je  $CH_2$  a  $Y^3$  je CO;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

18. Indolové deriváty podľa nároku 15, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z a  $Y^3$  sú  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

19. Indolové deriváty podľa nároku 15, kde  $Y^2$  je N, ktorý je naviazaný na Z, Z je CO a  $Y^3$  je  $CH_2$ ;  $Y^1$  je  $CHR^6$  a  $Y^4$  je O, S alebo  $CHR^8$ .

20. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde jeden z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  tvorí väzbu s X a ostatné  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^9$  až  $R^{12}$  sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny,  $C_{1-6}$ -alkylu,  $C_{1-6}$ -alkoxyskupiny,  $C_{1-6}$ -alkyltioskupiny, hydroxyskupiny a trifluórmetylu a R je vodík,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylkarbonyl.

21. Indolové deriváty podľa nároku 20, kde  $R^2$  alebo  $R^3$  tvoria väzbu s X.

22. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde X je N.

23. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde X je C.

24. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde X je CH.

25. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  sú vodík.

26. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde R,  $R^1$  až  $R^5$ , a  $R^9$  až  $R^{12}$  sú vodík alebo halogén.

27. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 19, kde W je väzba a  $n+m$  je celé číslo 2 až 4.

28. Indolové deriváty podľa nároku 1, vybrané zo skupiny zahrnujúcej:  
5-{4-[2-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)etyl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
6-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
6-{4-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,



5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidin-4-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[4-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)bután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
5-{4-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol, a  
5-{4-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperazín-1-yl}-1*H*-indol,  
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

29. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje indolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 28 v terapeuticky účinnom množstve spoločne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

30. Použitie indolového derivátu podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 28 na výrobu lieku na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, kognitívnych porúch, vedľajších účinkov vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku.

31. Indolové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 28 na použitie na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, kognitívnych porúch, vedľajších účinkov vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku.