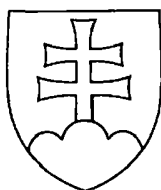


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 6. 2001**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 29 371.9**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 6. 2000**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**  
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **PCT/EP01/06915**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **WO01/98293**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1712-2002**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C07D401/12,  
C07D417/12,  
A61K 31/4427,  
C07D405/12,  
C07D213/64**

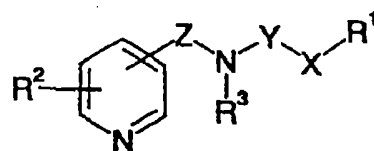
(71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**

(72) Pôvodca: **Dorsch Dieter, Ober-Ramstadt, DE;  
Böttcher Henning, Darmstadt, DE;  
Arlt Michael, Seeheim, DE;  
Gottschlich Rudolf, Reinheim, DE;  
Seyfried Christoph, Seeheim-Jugenheim, DE;  
Bartoszyk Gerd, Weiterstadt, DE;  
Harting Jürgen, Darmstadt, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu ako psychofarmaceutické činidlo, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:  
Je opísaný derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu všeobecného vzorca (I) a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty, ktoré sú použiteľné na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie chorôb centrálneho nervového systému, predovšetkým mentálnych porúch typu schizofrénie a na ošetrovanie psychotických stavov úzkosti.



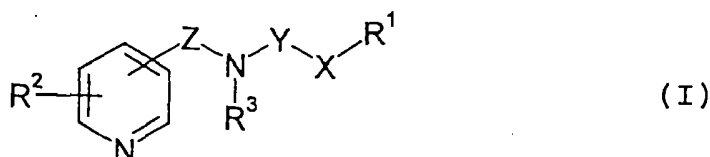
(I)

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu ako psychofarmaceutické činidlo, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

### Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov heterocyklického aminoalkylpyridínu, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako psychofarmaceutik.

Osobitne sa vynález týka derivátov heterocyklického aminoalkylpyridínu všeobecného vzorca I



kde znamená

$R^1$  heterocyklickú skupinu s 1 až 3 cyklickými štruktúrami, z ktorých každá je nasýtená, nenasýtená alebo aromatická a prípadne kondenzovaná na inú cyklickú štruktúru za vytvorenia kondenzovaného cyklického systému, pričom heterocyklus má celkom 1 až 4 atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry v kruhu a je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $-OR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , Hal,  $-COOR^4$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-COR^4$ ,  $=O$ ,

$R^2$  skupinu fenylovú prípadne monosubstituovanú, disubstituovanú, trisubstituovanú, tetrasubstituovanú, alebo pentasubstituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A,  $-O-A$ ,  $-NO_2$  a  $-CN$ , alebo znamená tienylevú skupinu prípadne mono-

substituovanú alebo disubstituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A, -O-A, -NO<sub>2</sub>, -CN a tienylovou skupinou,

R<sup>3</sup> atóm vodíka, skupinu -A, -CO-A, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-pyridíndiyl-R<sup>2</sup>,

R<sup>4</sup> atóm vodíka alebo skupinu A,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom 1 až 7 atómov vodíka je prípadne nahradených atómami fluóru,

-X- -O-, -S-, skupinu sulfinylovú, sulfonylovú alebo -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

-Y- skupinu -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-,

-Z- skupinu -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 1, 2, 3 alebo 4,

a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov.

#### Doterajší stav techniky

Psychózy, ktoré zahŕňajú tiež choroby typu schizofrénie, sa prisudzovali hyperaktivite limbického dopamínového systému (Snyder a kol., Science 184, str.1243 až 1253, 1974). Antipsychotické pôsobenie neuroleptik sa prisudzuje ich D<sub>2</sub>-antagonistickým vlastnostiam (podľa nomenklatury receptorov: Basic Neurochemistry, vydavatelja: G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers, P.B. Molinoff, 5. vydanie, Raven Press, Ltd., N.Y. USA, kapitoly 12 a 13; inak nasledujúce technické publikácie: Creese a kol., Science 192, str. 481 až 483, 1976; Farde a kol.,

Psychopharmacology 99, str. 28 až 31, 1989; Feeman a kol., Nature 261, str. 717 až 719, 1976; Wiesel a kol., Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 14, str. 759 až 767, 1990). Preto sa formulovala klasická dopamínová hypotéza schizofrénie, podľa ktorej sa neuroleptiká viažu na  $D_2$  receptor. Na základe ich extrapyramidálnych vedľajších pôsobení sa použitie klasických  $D_2$  antagonistov silne obmedzilo, najmä v prípade chronického podávania. Extrapyramidálne vedľajšie pôsobenie zahŕňa napríklad tras, akinézy, dystóniu a akatisiu (Cavallaro & Sneraldi, CNS Drugs 4, str. 278 až 293, 1995). Existuje iba niekoľko málo antipsychotík, ktoré majú podstatne menšie alebo žiadne extrapyramidálne vedľajšie účinky a ktoré sa označujú ako "atypické neuroleptiká" (Kervin, Brit. J. Psychiatry 1964, str. 141 až 148, 1994). Prototyp atypických neuroleptík clozapin má mimoriadne nízke extrapyramidálne pôsobenie, je však spojený s inými závažnými komplikáciami, ako sú agranulocytóza, ktoré sú niekedy osudné (Alvir a kol., New Engl. J. Med. 329, str. 162 až 167, 1993).

Pretože 5-HT<sub>1A</sub> agonisty zintenzívňujú antipsychotické vlastnosti bežných dopamín  $D_2$  antagonistov v prípade zvierat (Wadenberg & Ahlenuos, J. Neural. Transm. 74, str. 195 až 198, 1988) a predchádzajú katalepsii navodenej dopamín  $D_2$  antagonistami (Costall a kol., Neuropharmacology 14, str. 859 až 868, 1975), môžu byť 5-HT<sub>1A</sub>-agonistické vlastnosti výhodné. Účinnosť buspironu, liečiva majúceho 5-HT<sub>1A</sub>-agonistické a dopamín  $D_2$ -antagonistické vlastnosti sa doložila v prípade schizofrenických pacientov (Goff a kol., J. Clin. Psychopharmacol. 11, str. 193 až 197, 1991). Okrem rôznych dopamínových autoreceptorových agonistov, ktoré majú tiež výraznú afinitu pre 5-HT<sub>1A</sub> receptor napríklad U-86170F (Lahti a kol., Naunyu-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, str. 509 až 513, 1991), PD1431188 (Melzer a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, str. 912 až 920, 1995) a roxindol (Bartoszyk a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, str. 41 až 48, 1996) bolo vyvinutých len niekoľko dopamínových  $D_2$  antagonistov, ktoré majú tiež afinitu

k 5-HT<sub>1A</sub> receptoru, ako sú mazapertin (Reiz a kol., J. Med. Chem. 37, str. 1060 až 1062, 1994), S16924 (Millán a kol., Br. J. Pharmacol. 114, str. 156B, 1995) alebo ziprasidon (Seeger a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 275, str. 101 až 113, 1995). Tieto už známe zlúčeniny majú nevýhody s ohľadom na svoju afinitu a špecifickosť. Tak mazapertin má tiež afinitu pre  $\alpha_1$  receptor; S16924 má prídavné 5-HT<sub>2A/C</sub>-antagonistické vlastnosti; a ziprasidon sa navyše viaže na 5-HT<sub>1D/2A/2C</sub> receptory.

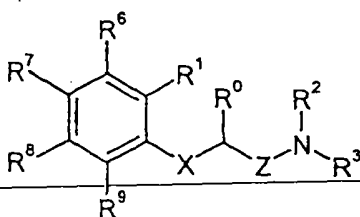
Úlohou vynálezu je vyvinúť liečivá, najmä psychofarmaceutiká. Úlohou vynálezu je ďalej vyvinúť zlúčeniny, ktoré sa viažu ako na dopamínový D<sub>2</sub> receptor tak na 5-HT<sub>1A</sub> receptor.

#### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú hore charakterizované zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich prijateľné soli a solváty.

Ich charakteristiky viazania sa môžu doložiť známym 5-HT<sub>1A</sub> (serotonín) testom viazania a dopamínovým testom viazania (5-HT<sub>1A</sub> (serotonín) test viazania: Matzen a kol., J. Med. Chem. 43, str. 1149 až 1157, 2000, najmä str. 1156 s ohľadom na Eur. J. Pharmacol. 140, str. 143 až 155, 1987); dopamínový test viazania (Böttcher a kol., J. Med. Chem. 35, str. 4020 až 4026, 1992, s ohľadom na J. Neurochem. 46, str. 1058 až 1067, 1986).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa líšia od hore uvedených atypických neuroleptik a od amino(tio)éterov opísaných v európskom patentovom spise číslo EP-A 0 707007 všeobecného vzorca



kde  $R^0$  až  $R^9$ , X a Z majú význam uvedený v európskom patentovom spise číslo EP-A 0 707007.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu používať na ošetrovanie chorôb, ktoré súvisia so serotonínovým a dopamínovým neuroprenášačovým systémom a ktoré zahŕňajú vysokú afinitu serotonínových receptorov ( $5-HT_{1A}$  receptorov) a/alebo dopamínových  $D_2$  receptorov. Najdôležitejšou indikáciou pre podávanie zlúčenín podľa vynálezu všeobecného vzorca I sú psychózy akéhokoľvek typu, najmä tiež mentálne poruchy schizofrenického typu. Okrem toho sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu používať na prevenciu kognitívnych funkčných porúch, to znamená na zlepšenie schopnosti učenia a pamäti. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú tiež vhodné na ošetrovanie symptómov Alzheimerovej choroby. Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I sú tiež vhodné na profylaxiu a ošetrovanie mozgových infarktov (mozgová apoplexia), ako sú mozgová mŕtvica a mozgová ischemia. Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I sú tiež vhodné na ošetrovanie porúch, ako sú patologické stavy úzkosti, nadmerná excitácia, hyperaktivita a porucha pozornosti detí a mládeže, hlboko zakorenených vývojových porúch a porúch sociálneho správania s mentálnym oneskorením, depresí, nutkavým správaním v užšom (OCD) a širšom (OCSF) zmysle slova, určitých sexuálnych funkčných porúch, porúch spánku a porúch prijímania potravy a tiež psychiatrických symptómov v súvislosti so senilnou demenciou a demenciou Alzheimerovho typu, to je ochorení centrálného nervového systému v najširšom zmysle slova.

Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I a ich prijateľné soli a solváty sa preto používajú ako účinná zložka liečiv, ako sú anxiolytiká, antoidepresívá, neuroleptiká a/alebo antihypertenzívá.

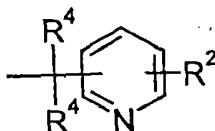
Jednotlivé symboly majú ďalej uvedený význam:

Symbol  $R^1$  znamená prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu s 1 až 3 cyklickými štruktúrami. Počet cyklických štruktúr heterocyklu je rovnaký ako počet otvorení cyklu, ktoré by sa imaginárne mohli vykonať na premenu heterocyklu na acyklickú zlúčeninu. Cyklické štruktúry môžu byť od seba nezávislé, pokiaľ je to chemicky možné nasýtené, nenasýtené alebo aromatické. Cyklická štruktúra môže byť kondenzovaná na iné cyklické štruktúry za vytvorenia kondenzovaného cyklického systému. Nearomatické nasýtené alebo nenasýtené cyklické štruktúry môžu byť tiež napojené na iné analogicky ku kondenzovaným cyklickým systémom za vzájomných väzieb, ako je to napríklad v prípade steroidov alebo chrománu. Heterocyklus má celkom 1 až 4 atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktoré nahrádzujú atómy uhlíka v cyklickej štruktúre. S výhodou tieto atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry navzájom nesusedia. Heterocyklus je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $-OR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , Hal,  $-COOR^4$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-COR^4$  a  $=O$ . S výhodou znamená  $R^1$  skupinu chinolylovú, izochinolylovú prípadne substituovanú aspoň jedným atómom chlóru, ďalej skupinu indolylovú, benzotiazolylovú, kumaronylovú, kumarinylovú, pyridylovú alebo karbazolylovú, pričom prípadne aspoň jeden atóm vodíka skupiny chinolylovej, izochinolylovej, indolylovej alebo benzotiazolylovej je nahradený metylovou alebo etoxykarbonylovou skupinou. Predovšetkým znamená  $R^1$  skupinu chinolin-7-ylovú, chinolin-8-ylovú, v ktorých je atóm vodíka prípadne nahradený atómom chlóru v polohe 5, alebo skupinu indol-4-ylovú alebo indol-7-ylovú, pričom atóm vodíka v polohe 2 chinolylovej alebo indolylovej skupiny je prípadne nahradený metylovou alebo etoxykarbonylovou skupinou. Predovšetkým výhodne znamená  $R^1$  skupinu indol-4-ylovú, 2-metylindol-4-ylovú a chinolin-8-ylovú skupinu.

Symbol  $R^2$  znamená skupinu fenylovú prípadne monosubstituovanú, disubstituovanú, trisubstituovanú, tetrasubstituovanú, alebo pentasubstituovanú jednou alebo niekoľkými sku-

pinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A, -O-A, -NO<sub>2</sub> a -CN. Ďalej môže R<sup>2</sup> znamenať skupinu tienylovú prípadne mono-substituovanú alebo disubstituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A, -O-A, -NO<sub>2</sub>, -CN a tienylovú skupinu. S výhodou R<sup>2</sup> znamená skupinu fluórfenylovú, difluórfenylovú, kyanofenylovú alebo tolylovú. Predovšetkým R<sup>2</sup> znamená skupinu fluórfenylovú, 2,4-difluórfenylovú, 3-kyanofenylovú alebo 4-metylfenylovú skupinu.

Symbol R<sup>3</sup> znamená atóm vodíka, skupinu -A, -CO-A, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-pyridíndiyl-R<sup>2</sup> vzorca



S výhodou znamená R<sup>3</sup> atóm vodíka.

Symbol R<sup>4</sup> znamená atóm vodíka alebo skupinu A, s výhodou atóm vodíka.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom 1 až 7 atómov vodíka je prípadne nahradených atómami fluóru. Skupina A je rozvetvená alebo nerozvetvená a s výhodou znamená A skupinu metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú, n-butylovú, sek-butylovú alebo terc-butylovú, ďalej tiež skupinu pentylovú, 1-, 2- alebo 3-metylbutylovú, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylovú, 1-etylpropylovú, hexylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpropylovú, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylovú, 1- alebo 2-etylbutylovú, 1-etyl-1-metylpropylovú, 1-etyl-2-metylpropylovú, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylovú. Predovšetkým znamená A skupinu metylovú, etylovú, izopropylovú, n-propylovú, n-butylovú alebo terc-butylovú skupinu.

---

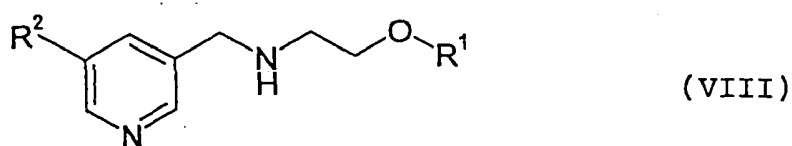
Symbol -X- znamená -O-, -S-, skupinu sulfinylovú, sulfonylovú alebo  $-C(R^4)_2$ , pričom s výhodou znamená atóm kyslíka (-O-). Symbol -Y- znamená skupinu  $-[C(R^4)_2]_n-$ , najmä etylénovú skupinu  $(-CH_2-CH_2-)$ . Symbol -Z- znamená skupinu  $-C(R^4)_2-$ , najmä metylénovú skupinu  $(-CH_2-)$ .

Symbol Hal znamená atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, predovšetkým atóm fluóru a chlóru a najmä atóm fluóru.

Index n znamená číslo 1, 2, 3 alebo 4, pričom s výhodou 2.

Symbole  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z majú od seba nezávisle hore uvedené významy. Pokiaľ majú  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z substituenty zo súboru  $R^4$ , A, Hal alebo n, môžu mať  $R^4$ , A, Hal alebo n rozdielny význam pre každú skupinu symbolu  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z. Zlúčeninami všeobecného vzorca I sú všetky výhodnejšie zlúčeniny, ktorých substituenty majú výhodný význam a najvýhodnejší význam.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



kde znamená Z skupinu metylénovú, Y skupinu etylénovú,  $R^3$  atóm vodíka a X atóm kyslíka a Z a X sú v meta-polohe s ohľadom na pyridínový atóm dusíka.

Pokiaľ sú zlúčeniny všeobecného vzorca I opticky aktívne, zahŕňa všeobecný vzorec I ako izolované optické antipódy tak zodpovedajúce racemické zmesi v akejkoľvek mysliteľnej kompozícii.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu meniť na svoje zodpovedajúce soli (to znamená na adičné soli s kyselinami) pri použití kyselín. Na túto reakciu sú vhodné kyseliny, ktoré poskytujú prijateľné (to znamená biokompatibilné a primerane biologicky dostupné) soli. Je možné používať anorganické kyseliny, ako sú napríklad kyselina sírová, alebo kyseliny halogenovodíkové ako je napríklad kyselina chlorovodíková alebo bromovodíková, kyseliny fosforečné ako je napríklad kyselina ortofosforečná, ďalej kyselina dusičná a sulfamínová kyselina a organické alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové kyseliny alebo deriváty kyseliny sírovej ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, para-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a lauryl-ester sírovej kyseliny.

Prípadne sa zodpovedajúce voľné zásady všeobecného vzorca I môžu uvoľňovať spracovaním svojich solí silnými zásadami, ako sú hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný alebo draselný za podmienky, že molekula neobsahuje žiadne iné kyslé skupiny. V prípade, že zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú voľné kyslé skupiny, môže sa soľ pripravovať tiež spracovaním silnými zásadami. Ako vhodné zásady sa uvádzajú hydroxidy alkalických kovov, hydroxidy kovov alkalických zemín alebo organické zásady vo forme primárnych, sekundárnych alebo terciárnych amínov.

Solvátmi zlúčenín všeobecného vzorca I sa rozumejú adičné produkty zlúčenín všeobecného vzorca I s chemicky "inertnými" rozpúšťadlovými molekulami, ktoré sa vytvárajú v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Ako solváty sa príkladne uvádzajú

monohydráty a dihydráty alebo adičné zlúčeniny alkoholov, ako sú metanol alebo etanol.

Je známe, že farmaceuticky aktívne zlúčeniny sa môžu meniť synteticky na deriváty (napríklad na alkylové alebo acylové deriváty, na deriváty cukrov alebo oligopeptidov a podobne), ktoré sa späť menia na aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca I v tele metabolicky extracelulárnymi alebo intracelulárnymi enzýmami. Vynález zahŕňa tiež tieto "prodrogové deriváty" zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiv vhodných na ošetrovanie porúch ľudí a zvierat, najmä porúch centrálného nervového systému, ako sú patologické stavy úzkosti, depresia a/alebo psychózy, na prevenciu vedľajších účinkov pri ošetrovaní vysokého krvného tlaku (pri použití napríklad  $\alpha$ -metyldopa), na ošetrovanie endokrinologických a/alebo gynekologických porúch, napríklad na ošetrovanie akromegalie, hypogonadizmu, sekundárnej amenorhey, postmenštruačného syndrómu a nežiadúcej laktácie v puberte a na profylaxiu a ošetrovanie mozgových porúch (napríklad migrény), predovšetkým v geriatrickej podobným spôsobom ako námeľovými alkaloidmi a na ošetrovanie a profylaxiu mozgového infarktu (mozgová apoplexia), ako sú mozgová mŕtvica a mozgová ischémia. Okrem toho farmaceutické prostriedky a liečivá, obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I, sú vhodné na zlepšenie kognitívnej funkčnej schopnosti a na ošetrovanie symptómov Alzheimerovej choroby. Také liečivá sú osobitne vhodné na ošetrovanie mentálnych porúch typu schizofrénie a na ošetrovanie stavov psychotickej úzkosti. Výraz ošetrovanie v tejto súvislosti zahŕňa profylaxiu a terapiu chorôb ľudí a zvierat.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla podávajú podobne ako obchodne dostupné farmaceutické prostriedky (napríklad brómokriptín a dihydroergokornín) s

výhodou v dávkach v rozmedzí 0,2 až 500 mg, najmä v rozmedzí 0,2 až 15 mg na dávkováciu jednotku. Denná dávka je v rozmedzí 0,001 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Nižšie dávky (v rozmedzí 0,2 až 1 mg na dávkováciu jednotku, 0,01 až 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) je osobitne vhodná pre farmaceutické prostriedky na ošetrovanie migrény. Pre iné indikácie je vhodná dávka v rozmedzí 10 až 50 mg na dávku. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti a od všeobecného zdravotného stavu pacienta.

Vynález sa tiež týka spôsobu výroby farmaceutických prostriedkov, pri ktorom sa mení zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej prijateľné soli alebo solváty na vhodnú dávkováciu formu spolu s vhodným nosičom. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu meniť na vhodnú dávkováciu formu spolu s aspoň jedným nosičom alebo excipientom prípadne spolu s ďalšou aktívnou zložkou.

Ako nosiče prichádzajú do úvahy bežné organické alebo anorganické látky vhodné na enterálne (napríklad orálne), na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami podľa vynálezu. Ako všeobecné príklady látok tohto typu sa uvádzajú voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylén glykoly, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Tablety, potiahnuté tablety, kapsuly, sirupy, šťavy a kvapky alebo čapíky sú najmä používané na enterálne podávanie. Roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ako suspenzie, emulzie alebo implantáty sú vhodné na parenterálne podávanie. Masti, krémy alebo púdre sú vhodné na externálne podanie. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov.

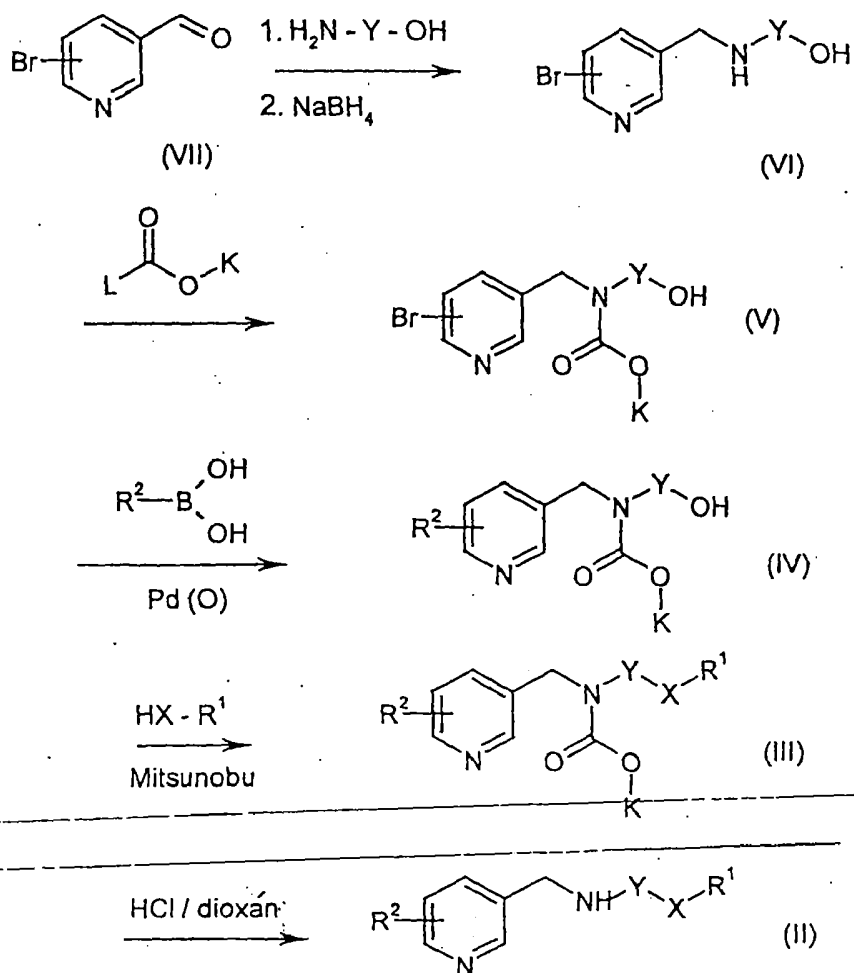
Vynález sa tiež týka liečiv, ktorá obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej prijateľné soli alebo

solváty a prípadne ďalšie zložky, ako sú napríklad nosiče a excipienty. Tieto prostriedky sa môžu používať ako liečivá na ošetrovanie chorôb ľudí a zvierat.

Také liečivá sa môžu sterilizovať a spracovávať spolu s excipientmi, ako sú činidlá klzné, konzervačné, stabilizačné a/alebo namáčačlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady na poskytnutie iných farmaceutických prostriedkov.

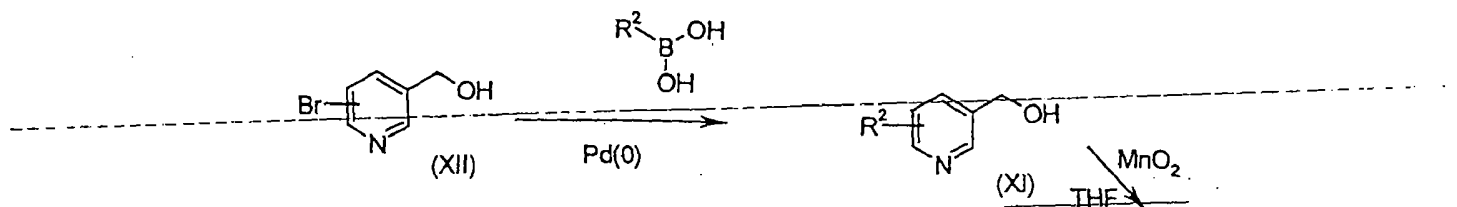
Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I. Spôsob je vhodný na prípravu zlúčenín, v ktorých je substituent Z v polohe meta s ohľadom na atóm dusíka pyridínového cyklu spojeného so Z a v ktorých znamená Z metylénovú skupinu.

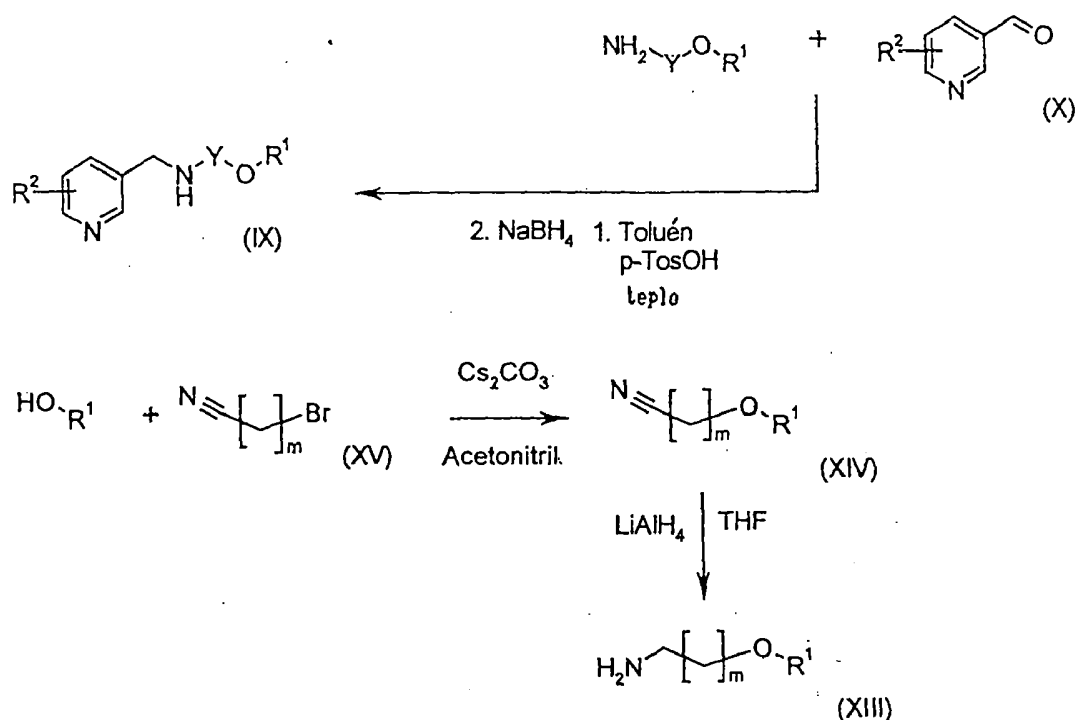
#### Schéma prípravy



V prvom stupni sa necháva reagovať brómpyridín-3-ylmeta-  
nal všeobecného vzorca VII s  $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{OH}$  a napríklad s natriumbór-  
hydridom za získania zlúčeniny všeobecného vzorca VI. V druhom  
stupni sa do sekundárneho amínu všeobecného vzorca VI zavádza  
chrániaca skupina. Chrániaca skupina sa zavádza pridaním re-  
akčných činidiel všeobecného vzorca  $\text{L}-\text{CO}-\text{O}-\text{K}$ , kde znamená K  
skupinu terc-butylovú, fluóren-9-ylmetylovú alebo benzylovú  
a L buď atóm chlóru,  $\text{N}_3$  alebo terc-butoxykarbonyloxyskupinu.  
Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa nechávajú reagovať s vhodnými  
derivátmi kyseliny boritej ( $\text{R}^2-\text{B}(\text{OH})_2$ ) pri použití vhodného  
 $\text{Pd}(\text{O})$  katalyzátoru za získania zlúčenín všeobecného vzorca  
IV, v ktorých je atóm brómu nahradený skupinou  $\text{R}^2$  (kopulácia  
Suzuki, A. Suzuki, N. Miyauro, Chem. Rev. 95, str. 2457 až  
2483, 1995; A.R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 47, str.  
221 až 230, 1993). Reakciou, ktorú opísal Mitsunobu, sa ne-  
chávajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúče-  
nami všeobecného vzorca  $\text{HX}-\text{R}^1$  za získania zlúčenín všeobecného  
vzorca III. Táto reakcia je opísaná v literatúre (Mitsunobu,  
Bull. Chem. Soc. Jpn. 40, str. 4235 až 4238, 1967; Hughes,  
Org. React. 42, str. 335 až 656, 1992; Mitsunobu, Synthesis  
str. 1 až 28, 1981; Hughes a kol., J. Am. Chem. Soc. 110, str.  
6487 až 6491, 1988; Crich a kol., J. Org. Chem. 54, str. 257  
až 259, 1989; Camp a kol., J. Org. Chem. 54, str. 3045 až  
3049, a ďalej 3049 až 3054, 1989). Chrániaca skupina sa zo  
zlúčenín všeobecného vzorca III odstráni za získania zlúčenín  
všeobecného vzorca II. Alkylačnými reakciami, známymi praco-  
vníkom v odbore, sa do zlúčenín všeobecného vzorca II môže  
zavádzať substituent  $\text{R}^3$ .

Spôsob prípravy sa môže vykonávať cez nasledujúce medzi-  
produkty:





Vynález zahŕňa tiež tento alternatívny spôsob prípravy. Reakciou, ktorú opísal Suzuki, sa kopuluje brómpyridylmetanol všeobecného vzorca XII s derivátmi kyseliny boritej ( $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ ) pri použití  $\text{Pd(0)}$  katalyzátoru (kopulácia podľa Suzuki, A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 95, str. 2457 až 2483, 1995; A.R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 47, str. 221 až 230, 1993). Získaný alkohol všeobecného vzorca XI sa oxiduje, napríklad oxidom manganičitým v tetrahydrofuráne, za získania aldehydu všeobecného vzorca X. Jeho reakciou s amínom ( $\text{R}^1\text{-O-Y-NH}_2$ ) sa vytvorí Schiffova zásada, ktorá sa bezprostredne redukuje na zodpovedajúci sekundárny amín. Sekundárny amín sa alkyluje za získania terciárneho amínu známymi reakciami, pričom sa do molekuly zavádza skupina  $\text{R}^3$ .

Amín sa môže pripravovať rôznymi spôsobmi. S výhodou je identický s amínmi všeobecného vzorca XIII. Index m môže mať hodnotu v rozmedzí 1 až 3. Amín všeobecného vzorca XIII sa pripravuje alkyláciou alkoholu všeobecného vzorca  $\text{R}^1\text{-OH}$  reakciou s nitrilom všeobecného vzorca XV za vytvorenia nitrilu všeobecného vzorca XIV a následnou redukciou na zodpovedajúci primárny amín.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, kde Z neznamená metylénovú skupinu, zahŕňa nasledujúce stupne:

kopuláciu, ktorú opísal Suzuki (podobne ako podľa príkladu 2; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 95, str. 2457 až 2483, 1995; A.R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 47, str. 221 až 230, 1993);

deprotonáciu lítiumdiizopropylamidom (LDA) a alkyláciu, novú deprotonáciu a novú alkyláciu (G.A. Molander a kol., J. Org. Chem. 58, str. 7216 až 7227, 1993);

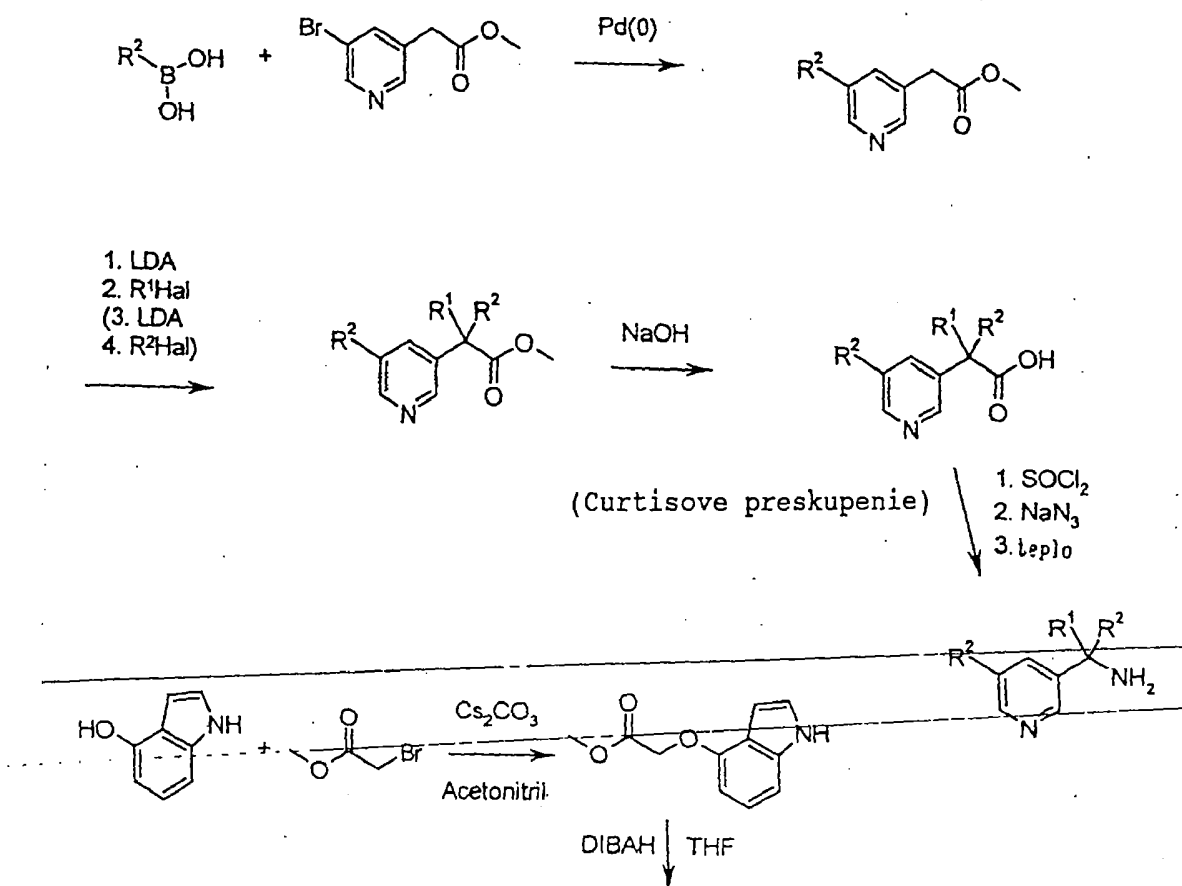
hydrolýzu pri použití hydroxidu sodného;

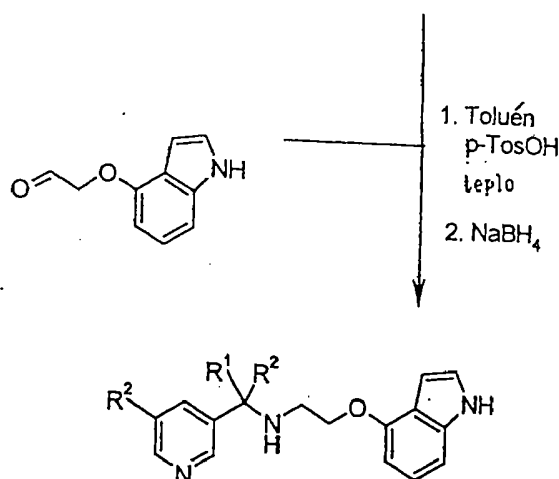
prešmyk podľa Curtiusa (R.J. Sundberg, S. Jiang, Org. Prep. Proced. Int. 29, str. 117 až 122, 1997)

alkyláciu metylbromacetátom (podobne ako podľa príkladu 2);

redukciu esteru na aldehyd diizobutylalumíniumhydridom (DIBAH, J. Svoboda, J. Palecek, Collect Czech Chem. Commun. 56, str. 1317 až 1332, 1991);

kopuláciu amínu a aldehydu redukčnou amináciou (podobne ako podľa príkladu 2).





Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca II, III, IV, V a VI, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam.

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca IX, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam.

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

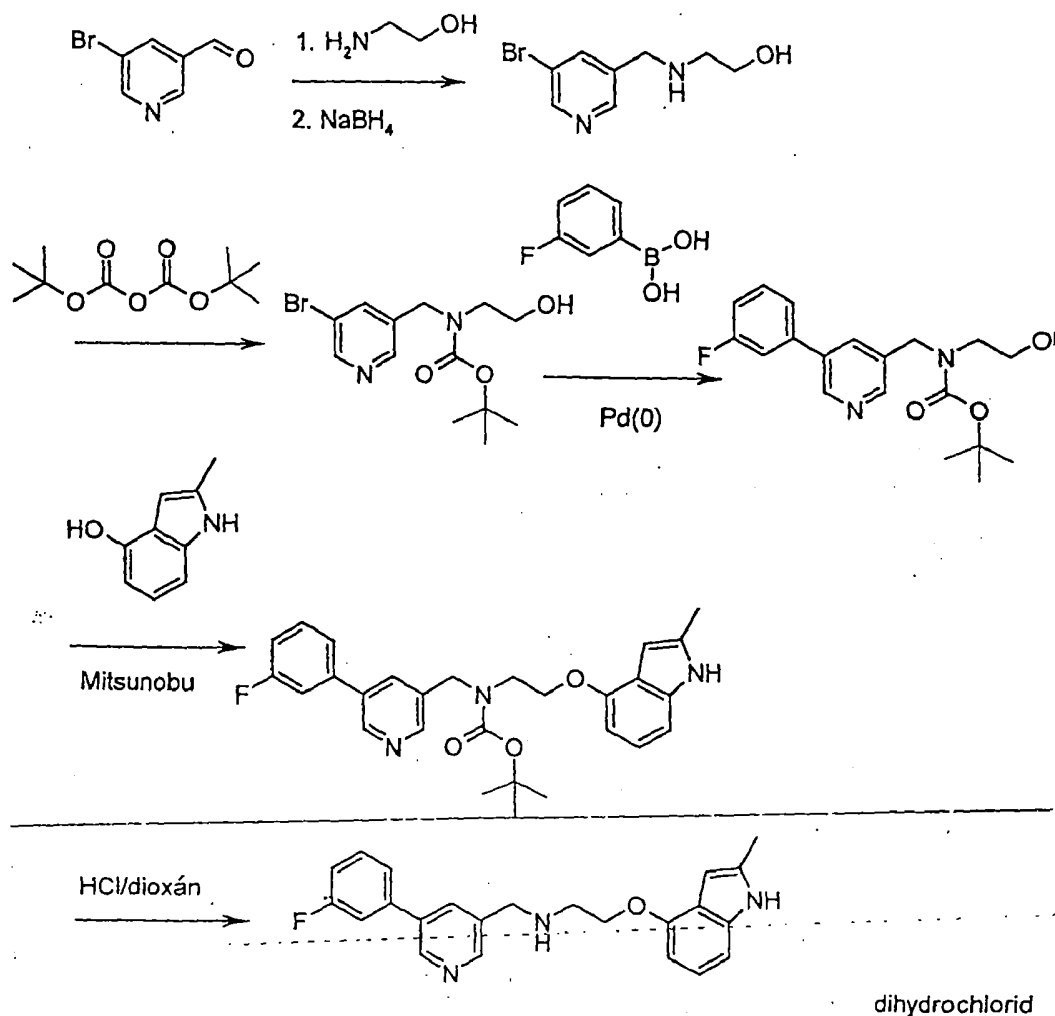
Molekulová hmotnosť ( $M+H^+$ ) sa stanovuje hmotnostnou spektroskopiou s ionizovaným elektrónovým lúčom. Hodnoty hmotnostnej spektroskopie sa odvodzujú od HPLC/MS (HPLC s hmotnostnou spektroskopiou s elektrónovým lúčom). Číselné hodnoty nie sú, ako je to pri tomto spôsobe obvyklé, molekulové hmotnosti nemodifikovaných zlúčenín, ale sú to molekulové hmotnosti protonovaných zlúčenín (ďalej:  $M+H^+$ ). Spôsob je opísaný v literatúre (M. Yamashita, J.B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, str. 4451 až 4459, 1984; C.K. Meng a kol., Zeitschrift für Physik D 10, str. 361 až 368, 1988; J.B. Fenn a kol., Science 246, str. 64 až 71, 1989).

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

Príprava 5-[(3-fluórfenyl)pyridin)-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amíndihydrochloridu

Postupuje sa podľa syntéznej schémy, pričom atóm brómu v zlúčenine všeobecného vzorca VII je v polohe meta s ohľadom na pyridínový dusík,  $R^2$  znamená skupinu 3-fluórfenylovú, Y skupinu etylénovú, X atóm kyslíka a  $R^1$  skupinu 2-metylindol-4-yllovú. Roztok 113 g (607 mmol) 5-brómpyridín-3-karbaldehydu, 41,9 ml (700 mmol) etanolamínu a 12 g (10 mmol) monohydrátu toluén-4-sulfónovej kyseliny v 1 litre toluénu sa zahrieva v jednotke s odlučovačom vody počas piatich hodín. Po ochladení sa pridá do roztoku 500 ml metanolu a 78,8 g (2,00 mol) bórhydridu sodného sa pridá po častiach za miešania. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín, skoncentruje sa vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa odparí. 2-[(5-brómpyridin-3-yl-metyl)amino]-etanol ( $(M+H^+) = 231,233$ ) ako žltý olej sa použije v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.



dihydrochlorid

Roztok 164 g (750 mmol) di-terc-butyldikarbonátu v 1 litre dichlórmétanu sa pomaly po kvapkách pridáva do roztoku 120 g (približne 519 mmol) surového 2-[(5-brómpyridin-3-yl-metyl)amino]etanolu v 1 litre dichlórmétanu ochladenom na teplote 0°C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín, pridajú sa 3 litre vody a organická fáza sa oddelí. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a skoncentruje sa a zvyšok sa chromatografuje na silikagélovom stĺpci pri použití ako elučného činidla systému dichlórmétán/metanol 9:1, čím sa získa terc-butyl-(5-brómpyridin-3-ylmetyl)-(2-hydroxyetyl)karbamát ( $M+H^+$ ) = 331,333) v podobe žltastého oleja.

Roztok 5,40 g (16,3 mmol) terc-butyl-(5-brómpyridin-3-ylmetyl)-(2-hydroxyetyl)karbamátu, 4,6 g (32,9 mmol) 3-fluórbenzénboritej kyseliny, 250 mg (0,27 mmol) tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) a 220 mg (1,09 mmol) di-terc-butylfosfínu v 200 ml dioxánu sa spracuje 10,6 g (32,5 mmol) uhličitanu cézneho a mieša sa pri teplote 100°C počas štyroch hodín. Reakčná zmes sa vnesie do vody a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélovom stĺpci pri použití ako elučného činidla systému petroleuméter/etylacetát. Získa sa terc-butyl-[5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-(2-hydroxyetyl)karbamát ( $(M+H^+)$  = 347) ako bezfarbý olej.

Roztok 100 mg (0,289 mmol) terc-butyl-[5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-(2-hydroxyetyl)karbamátu a 86,8 mg (0,590 mmol) 4-hydroxy-2-metylindolu v 5 ml tetrahydrofuránu sa spracováva 240 mg polymérom viazaného trifenylfosfínu a mieša sa pri teplote miestnosti počas 10 minút. Pridá sa 166 mg (720 mmol) diterc-butylazodikarboxylátu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Pridá sa 1 g silne zásaditého ionexu, zmes sa mieša počas jednej hodiny a sfiltruje sa. Filtrát sa odparí. Tak sa získa terc-butyl-[5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]karbamát ( $(M+H^+)$  = 476) ako žltastý olej. Získaný surový terc-

butyl-[5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]]karbamát sa spracováva 2 ml 4N chlorovodíkovou kyselinou v dioxáne, zriedi sa 1 ml metanolu a mieša sa pri teplote miestnosti počas dvoch hodín. Reakčná zmes sa odparí, zvyšok sa mieša s dietyléterom a prefiltruje sa. Zvyšok sa rozdelí medzi 1N roztok hydroxidu sodného a etylacetát, organická fáza sa odparí a zvyšok sa spracuje nadbytkom 0,1N kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a tak sa získa 5-[(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]]amíndihydrochlorid ako hnedastá pevná látka ( $(M+H^+) = 376$ ).

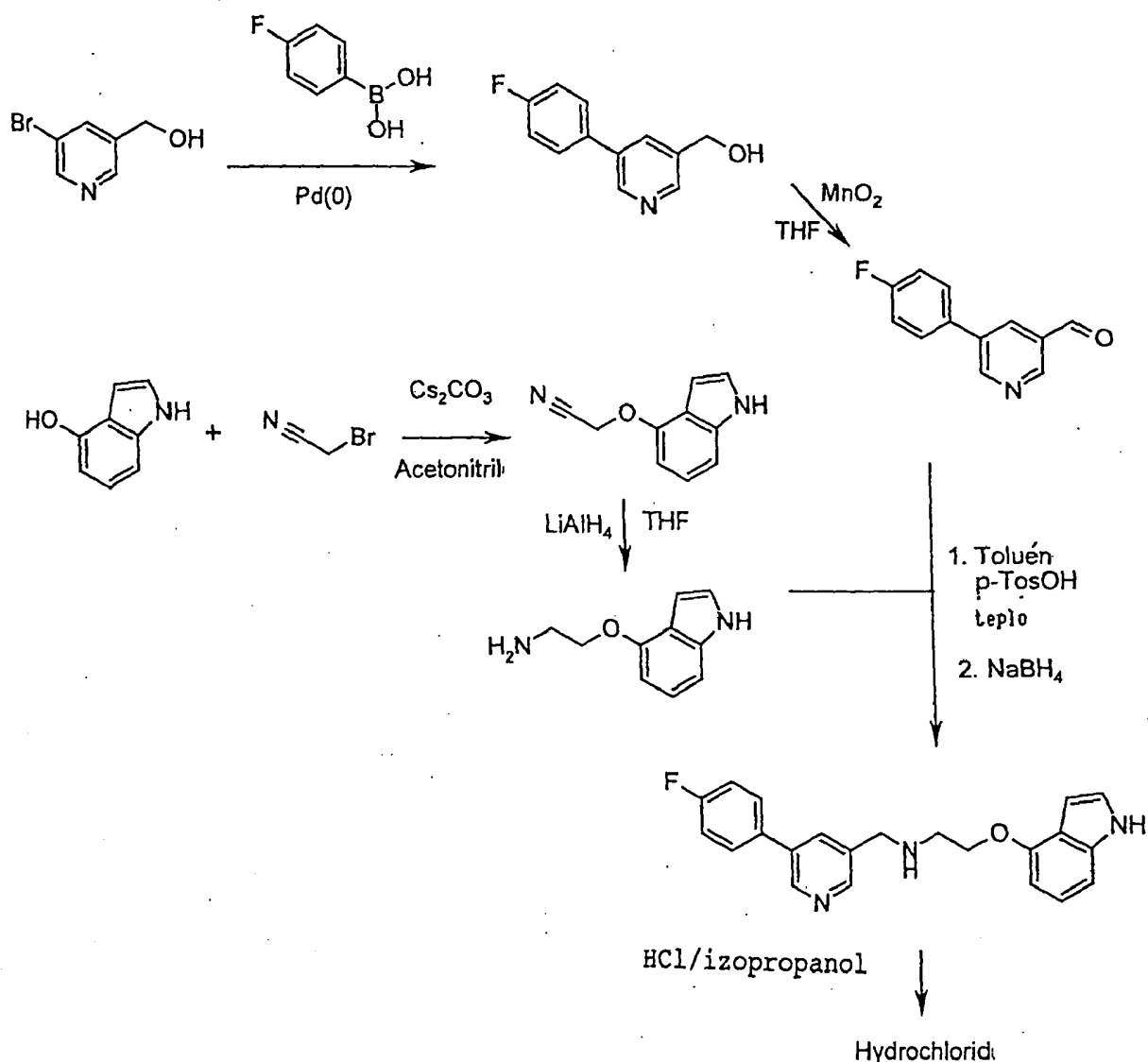
## Príklad 2

Príprava 5-[(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]]amínhydrochloridu alternatívnym spôsobom prípravy

Roztok 244 g (1,30 mmol) (5-brómpyridin-3-yl)metanolu a 200 g (1,43 mmol) 4-fluórbenzénboritej kyseliny v 1,5 litru toluénu sa spracuje 750 ml vody, 168 g (2,00 mol) hydrogenuhlčitanu sodného a 5,0 g (4,3 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-paládia(0) a zahrievaním sa udržiava na teplote varu počas 24 hodín. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa síranom sodným a odparí sa. Zvyšok sa prekryštalizuje z terc-butylmetyléteru, čím sa získa [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-yl]metanol v podobe bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 71 až 72°C.

Roztok 62,0 g (305 mmol) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-yl]-metanolu v 500 ml tetrahydrofuránu sa spracováva 135 g (1,554 mol) oxidu manganičitého a mieša sa pri teplote 45°C počas 18 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z terc-butylmetyléteru. Získa sa 5-(4-fluórfenyl)pyridín-3-karbaldehyd v podobe bezfarebných kryštálov ( $(M+H^+) = 202$ ).

Roztok 1,00 g (7,51 mmol) 4-hydroxyindolu a 965 mg (7,80 mmol) brómacetonitrilu v 30 ml acetonitrilu sa spracováva 2,6 g (8,0 mmol) uhličitanu cézneho a mieša sa pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Reakčná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Získa sa (1H-indol-4-yloxy)acetonitril v podobe šedej pevnej látky ( $(M+H^+) = 173$ ).



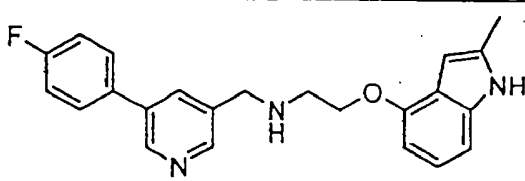
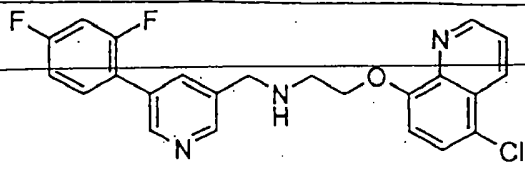
Roztok 1,20 g (6,97 mmol) (1H-indol-4-yloxy)acetonitrilu v 20 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu 0°C, spracováva sa 531 mg (14,0 mmol) lítiumalumíniumhydridu a zmes sa nechá ohriať za miešania na teplotu miestnosti. Mieša sa pri teplote miestnosti počas dvoch hodín, reakčná zmes sa spracuje 2 g síranu sodného zvlhčeného vodou a sfiltruje sa. Filtrát sa

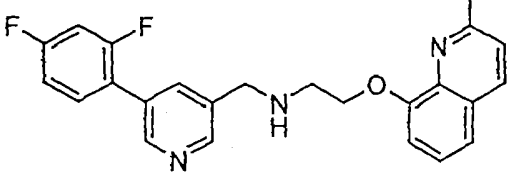
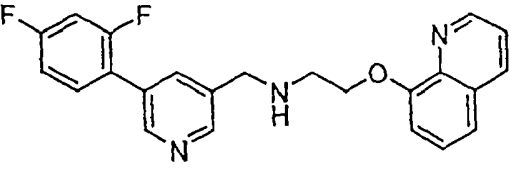
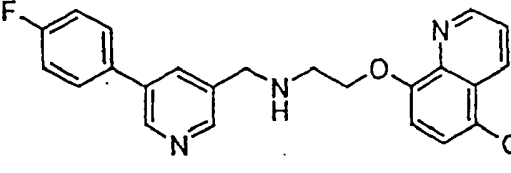
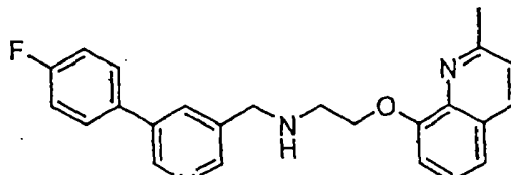
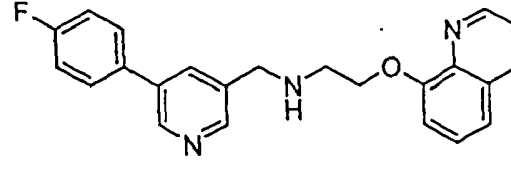
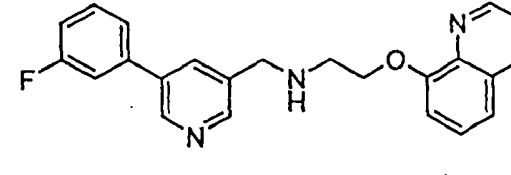
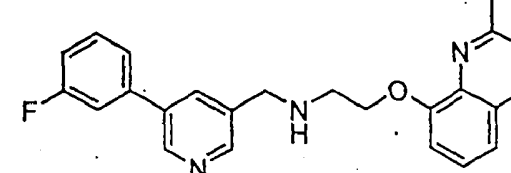
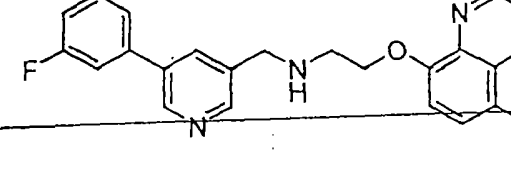
odparí. Získa sa 2-(1H-indol-4-yloxy)etylamin v podobe žltastého oleja ( $(M+H^+) = 177$ ).

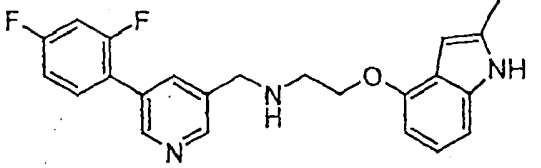
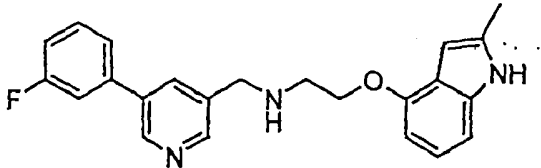
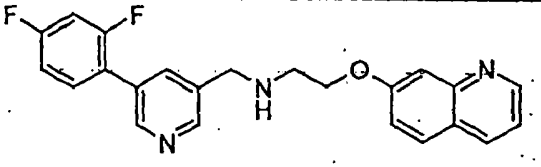
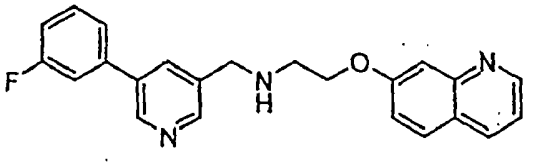
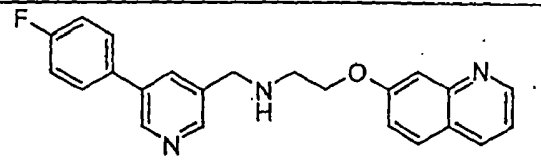
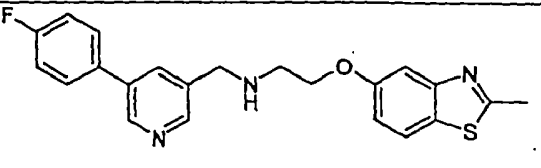
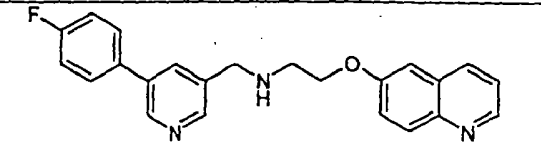
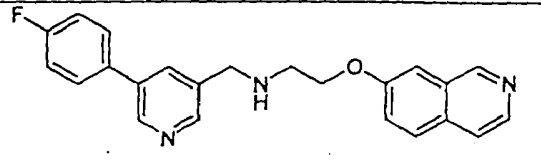
Pridá sa 700 mg (3,972 mmol) 2-(1H-indol-4-yloxy)etylaminu a 100 mg (0,52 mmol) monohydrátu toluén-4-sulfónovej kyseliny do roztoku 805 mg (4,00 mmol) 5-(4-fluórfenyl)pyridín-3-karbaldehydu v 80 ml toluénu a zmes sa zahrievaním udržiava na teplote varu počas 18 hodín v jednotke s odlučovačom vody. Po ochladení sa zmes spracováva 50 ml metanolu a pridá sa 630 mg (16,0 mmol) bórhydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín, skoncentruje sa vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélovom stĺpci pri použití ako elučného činidla systému etylacetát/etanol 8:2. Získa sa [5-(4-fluórfenyl)pyridín-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amin v podobe bezfarebných kryštálov ( $(M+H^+) = 362$ ). Získaný produkt sa spracováva 3 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole a mieša sa pri teplote miestnosti počas jednej hodiny. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa spracuje dietyléterom a prefiltruje sa. Získá sa [5-(4-fluórfenyl)pyridín-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid v podobe hnedastých kryštálov ( $(M+H^+) = 362$ ).

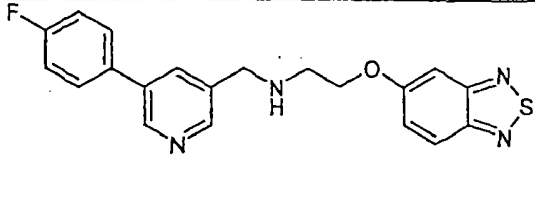
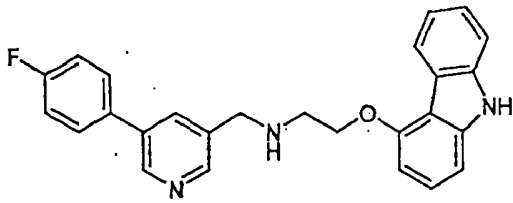
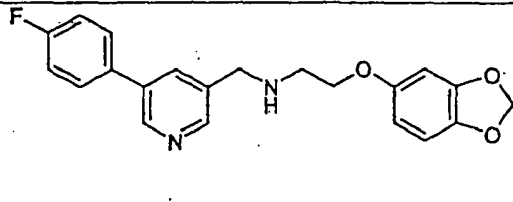
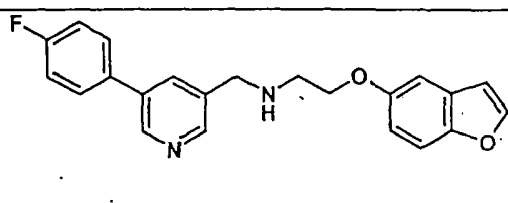
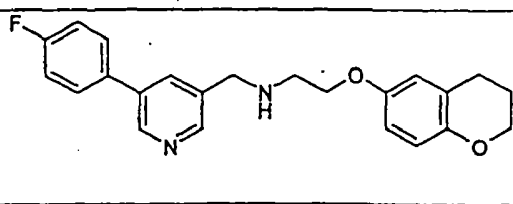
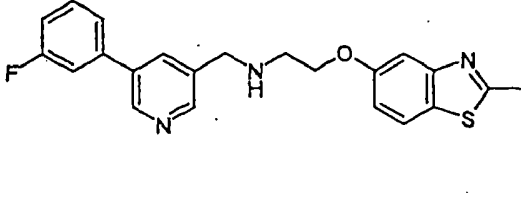
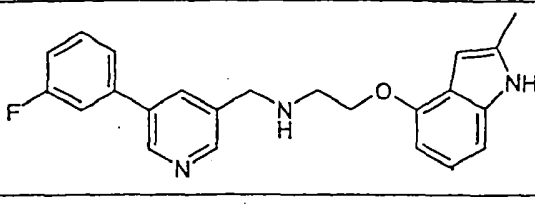
### Príklad 3

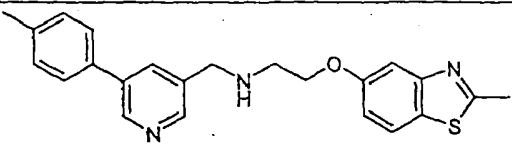
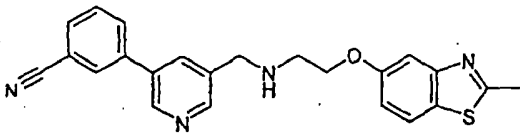
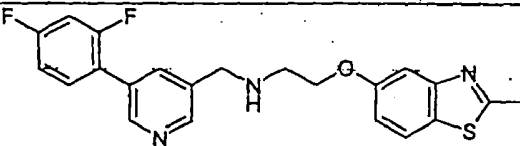
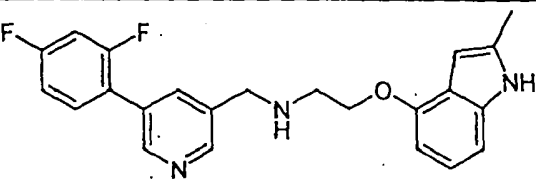
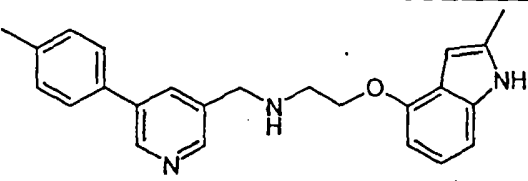
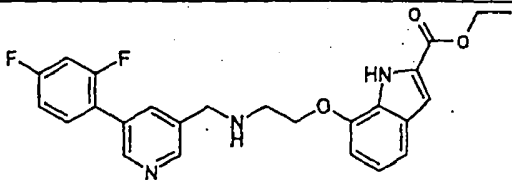
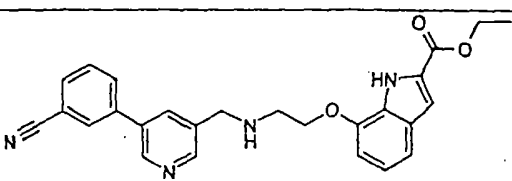
Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny.

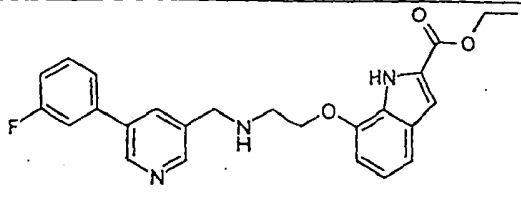
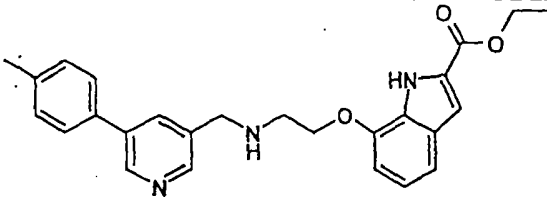
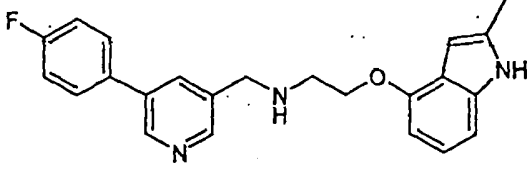
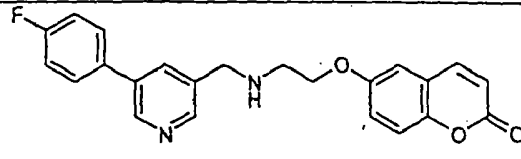
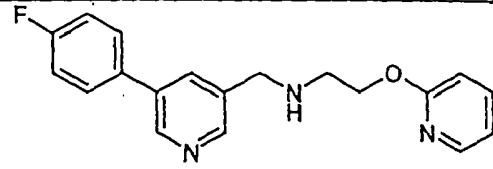
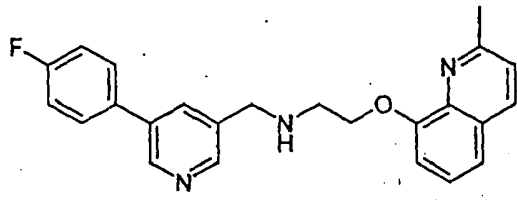
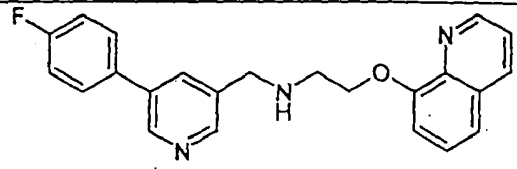
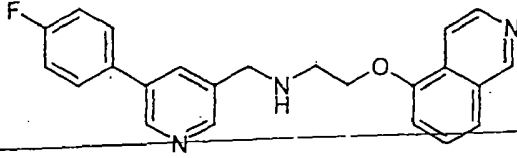
| Číslo | Štruktúra                                                                           | Názov alebo forma soli                                                                    | ( $M+H^+$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| a     |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridín-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid    | 376         |
| b     |  | [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(2,4-difluórfenyl)pyridín-3-ylmetyl]amínhydrochlorid | 426         |

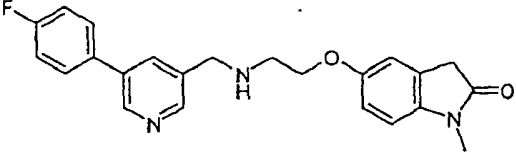
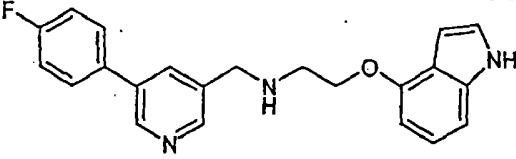
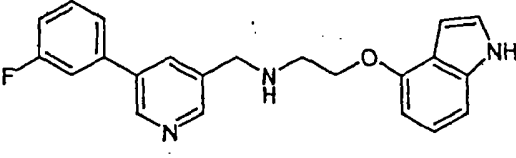
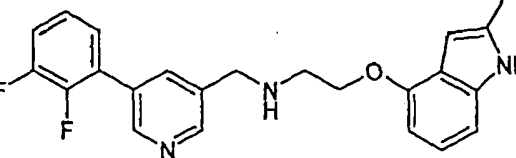
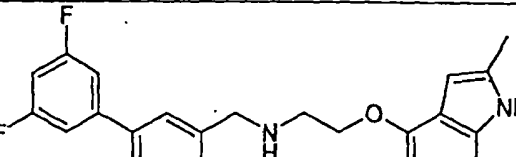
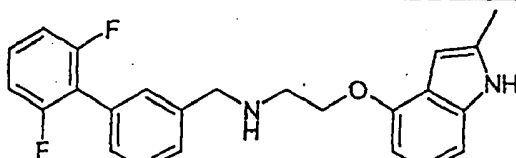
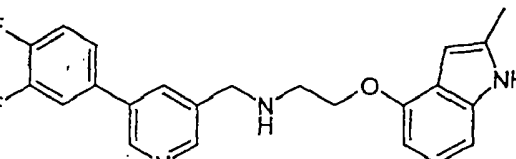
|   |                                                                                     |                                                                                             |     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| c |    | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid | 406 |
| d |    | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 392 |
| e |    | [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-hydrochlorid      | 408 |
| f |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid      | 388 |
| g |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid             | 374 |
| h |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid             | 374 |
| i |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid      | 388 |
| j |  | [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-hydrochlorid      | 408 |

|   |                                                                                     |                                                                                              |     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| k |    | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid | 394 |
| l |    | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid      | 376 |
| m |    | [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amínhydrochlorid           | 392 |
| n |   | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid              | 374 |
| o |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid              | 374 |
| p |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid  | 394 |
| q |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-6-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid           | 374 |
| r |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(izochinolin-7-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid        | 374 |

|   |                                                                                     |                                                                                                |     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| s |    | [2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid | 381 |
| t |    | [2-(9H-karbazol-4-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid           | 412 |
| u |   | [2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid      | 367 |
| v |  | [2-(benzofuran-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid            | 363 |
| w |  | [2-(chroman-6-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid               | 448 |
| x |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid    | 394 |
| y |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid      | 376 |

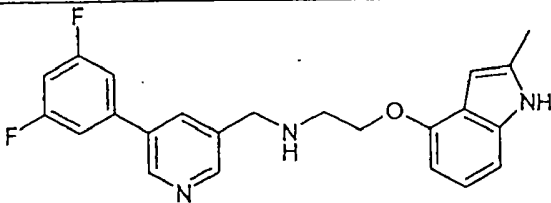
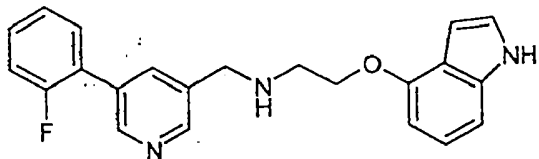
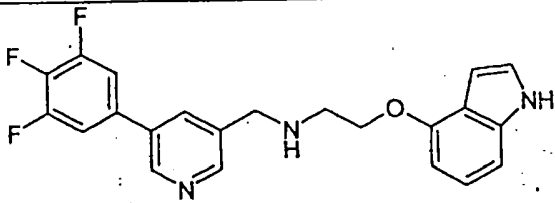
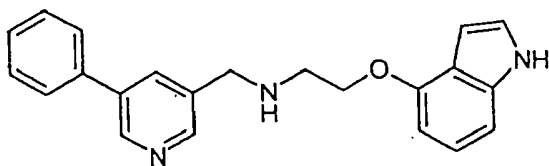
|    |                                                                                     |                                                                                                     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| z  |    | [2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid                | 390 |
| aa |    | 3-(5-([2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amino)metyl)pyridin-3-yl)benzonitril-dihydrochlorid       | 401 |
| bb |   | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid    | 412 |
| cc |  | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid      | 394 |
| dd |  | [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochlorid                  | 372 |
| ee |  | etyl-7-(2-([5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)etoxy)-1H-indol-2-karboxylát-dihydrochlorid | 452 |
| ff |  | etyl-7-(2-([5-(3-kyanofenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)etoxy)-1H-indol-2-karboxylát-dihydrochlorid     | 441 |

|    |                                                                                     |                                                                                                  |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 99 |    | ethyl-7-(2-{{5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl}amino}etoxy)-1H-indol-2-karboxylát-dihydrochlorid | 434 |
| hh |    | ethyl-7-{2-[(5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl)amino]etoxy}-1H-indol-2-karboxylát-dihydrochlorid        | 413 |
| ii |    | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-dihydrochlorid        | 376 |
| jj |   | 6-(2-{{5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl}amino}-etoxy)chromen-2-on-dihydrochlorid                | 391 |
| kk |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid                | 324 |
| ll |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid        | 388 |
| mm |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid               | 374 |
| nn |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(izochinolin-5-yloxy)etyl]amín-trihydrochlorid            | 374 |

|    |                                                                                     |                                                                                                      |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| oo |    | 5-(2-{{[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino}etoxy)-1-metyl-1,3-dihydroindol-2-on-dihydrochlorid | 392 |
| pp |    | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid                     | 362 |
| qq |   | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid                     | 362 |
| rr |  | [5-(2,3-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 394 |
| ss |  | [5-(3,5-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 394 |
| tt |  | [5-(2,6-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 394 |
| uu |  | [5-(3,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 394 |

|     |  |                                                                                                |     |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| WV  |  | [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-(3,4,5-trifluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-hydrochlorid | 412 |
| WW  |  | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid.          | 380 |
| XX  |  | [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-fenylpyridin-3-ylmetyl]amín-hydrochlorid                 | 358 |
| YY  |  | [5-(2-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 376 |
| ZZ  |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-amínmetánsulfonát.      | 376 |
| AAA |  | [5-(2,5-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)-etyl]amínhydrochlorid   | 394 |
| BBB |  | [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid                | 362 |
| CCC |  | [5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid           | 380 |

|     |  |                                                                                        |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ddd |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid        | 362 |
| eee |  | [5-(3,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid   | 380 |
| fff |  | [5-(3,5-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid   | 380 |
| ggg |  | [5-(2,5-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-hydrochlorid   | 380 |
| hhh |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-amínmalonát     | 376 |
| iii |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-amínhemifumarát | 376 |
| jjj |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-amínhemisulfát  | 376 |
| kkk |  | [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-amíntartrát     | 376 |

|     |                                                                                     |                                                                                              |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| III |    | [5-(3,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)-etyl]amín-hemifumarát | 394 |
| mmm |    | [5-(2-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amín-dihydrochlóríd            | 362 |
| nnn |    | [2-(1H-indol-4-yloxy)-etyl]-[5-(3,4,5-trifluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amín-dihydrochloríd    | 398 |
| ooo |  | [2-(1H-indol-4-yloxy)-etyl]-(5-fenylpyridin-3-ylmetyl)amín-dihydrochloríd                    | 344 |

#### Príklad 4

##### Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzavrie. Každá ampula obsahuje 5 mg účinnej látky.

#### Príklad 5

##### Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa

do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

#### Príklad 6

##### Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 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 sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok sa môže použiť ako očné kvapky.

#### Príklad 7

##### Masť

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

#### Príklad 8

##### Tablety

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

#### Príklad 9

##### Potiahnuté tablety

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

#### Príklad 10

##### Kapsuly

2 kg účinnej látky všeobecného vzorca sa plnia I do tvrdých želatínových kapsúl známym spôsobom, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

#### Príklad 11

##### Inhalačný sprej

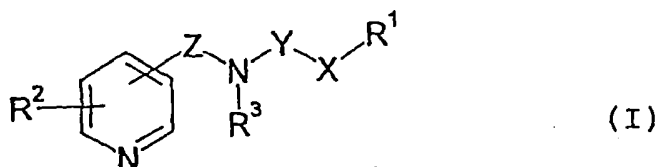
Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé vstrie knutie (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

##### Priemyselná využiteľnosť

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu viažuci sa na dopamín  $D_2$  receptor a  $5-HT_{1A}$  receptor použiteľný na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, predovšetkým mentálnych porúch typu schizofrénie a na ošetrovanie psychotických stavov úzkosti.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu všeobecného vzorca I



kde znamená

- $R^1$  heterocyklickú skupinu s 1 až 3 cyklickými štruktúrami, z ktorých každá je nasýtená, nenasýtená alebo aromatická a prípadne kondenzovaná na inú cyklickú štruktúru za vytvorenia kondenzovaného cyklického systému, pričom heterocyklus má celkom 1 až 4 atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry v kruhu a je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $-OR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , Hal,  $-COOR^4$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-COR^4$ ,  $=O$ ,
- $R^2$  skupinu fenylovú prípadne monosubstituovanú, disubstituovanú, trisubstituovanú, tetrasubstituovanú, alebo pentasubstituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A,  $-O-A$ ,  $-NO_2$  a  $-CN$ , alebo znamená tienylovú skupinu prípadne monosubstituovanú alebo disubstituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, skupinu A,  $-O-A$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  a tienylovou skupinou,
- $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $-A$ ,  $-CO-A$ ,  $-C(R^4)_2R^2$ ,  $C(R^4)_2$ -pyridíndiyl- $R^2$ ,

- $R^4$  atóm vodíka alebo skupinu A,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom 1 až 7 atómov vodíka je prípadne nahradených atómami fluóru,
- X- -O-, -S-, skupinu sulfinylovú, sulfonylovú alebo  $-C(R^4)_2$ ,
- Y- skupinu  $-[C(R^4)_2]_n-$ ,
- Z- skupinu  $-C(R^4)_2-$ ,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- n 1, 2, 3 alebo 4,

a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty s výnimkou [5-(4-fluórfenyl)-3-pyridylmetyl]-N-(2-chromanyletyl)amínu.

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom 1 až 7 atómov vodíka je prípadne nahradených atómami fluóru,

-X- -O-, -S-, skupinu sulfinylovú, sulfonylovú alebo  $-C(R^4)_2$ ,

-Y- skupinu  $-[C(R^4)_2]_n-$ ,

-Z- skupinu  $-C(R^4)_2-$ ,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 1, 2, 3 alebo 4,

a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

2. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde Z je v polohe meta s ohľadom na atóm dusíka pyridínovej skupiny spojennej so skupinou Z a jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

3. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 alebo 2 všeobecného vzorca I, kde znamená

Z metylénovú skupinu  $-CH_2-$

Y etylénovú skupinu  $-CH_2-CH_2-$

X atóm kyslíka  $-O-$

$R^3$  atóm vodíka,

a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

4. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I, kde  $R^2$  je v polohe meta s ohľadom na atóm dusíka pyridínovej skupiny spojennej so skupinou  $R^2$  a jednotlivé symboly majú v nároku 1 až 3 uvedený význam.

5. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 až 4 všeobecného vzorca I, kde je splnený aspoň jeden z nasledujúcich znakov

$R^1$  znamená skupinu chinolylovú, izochinolylovú prípadne substituovanú aspoň jedným atómom chlóru, skupinu indolylovú, benzotiazolylovú, kumaronylovú, kumarinylovú, pyridylovú alebo karbazolylovú, pričom prípadne aspoň jeden atóm vodíka skupiny chinolylovej, izochinolylovej, indolylovej alebo benzotiazolylovej je nahradený metylovou alebo etoxykarbonylovou skupinou,

$R^2$  znamená skupinu fluórfenylovú, 2,4-difluórfenylovú, 3-kyanofenylovú alebo tolylovú skupinu, a ostatné symboly majú v nároku 1 až 4 uvedený význam.

6. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 až 5 všeobecného vzorca I, kde je splnený aspoň jeden z nasledujúcich znakov

$R^1$  znamená skupinu chinolin-7-ylovú, chinolin-8-ylovú, kde atóm vodíka je prípadne nahradený atómom chlóru v polohe 5, skupinu indol-4-ylovú alebo indol-7-ylovú, kde atóm vodíka v polohe 2 chinolylovej alebo indolylovej skupiny je prípadne nahradený skupinou metylovou alebo etoxykarbonylovou,

$R^2$  znamená skupinu fluórfenylovú, 2,4-difluórfenylovú, 3-kyanofenylovú alebo 4-metylfenylovú skupinu, a ostatné symboly majú v nároku 1 až 4 uvedený význam.

7. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I zo súboru zahrňajúceho

- a) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- b) [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(2,4-difluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amínhydrochlorid,
- c) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- d) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,

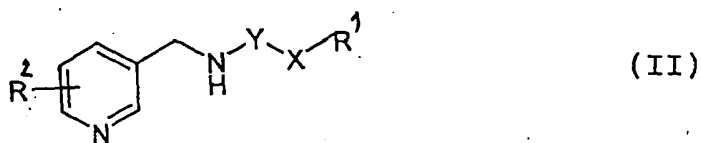
- e) [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amínhydrochlorid,
- f) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- g) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- h) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- i) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- j) [2-(5-chlórchinolin-8-yloxy)etyl]-[5-(3-fluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amínhydrochlorid,
- k) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- l) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- m) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- n) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- o) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- p) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- q) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-6-yloxy)etyl]amíntrihydrochlorid,
- r) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(izochinolin-7-yloxy)etyl]amíntrihydrochlorid,
- s) [2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- t) [2-(9H-karbazol-4-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- u) [2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- v) [2-(benzofuran-5-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,

- w) [2-(chroman-6-yloxy)etyl]-[5-(4-fluórfenyl)-pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- x) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- y) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- z) [2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- aa) 3-(5-([2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amino)-metyl)pyridin-3-yl)benzonitrildihydrochlorid,
- bb) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- cc) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- dd) [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,
- ee) etyl-7-(2-([5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)-etoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- ff) etyl-7-(2-([5-(3-kyanofenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)-etoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- gg) etyl-7-(2-([5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)-etoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- hh) etyl-7-(2-([5-p-tolylpyridin-3-ylmetyl]amino)-etoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- ii) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,
- jj) 6-(2-([5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino)-etoxy)chromen-2-onidihydrochlorid,
- kk) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)-etyl]amíntrihydrochlorid,
- ll) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metylchinolin-8-yloxy)etyl]amíntrihydrochlorid,
- mm) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)etyl]amíntrihydrochlorid,
- nn) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(izochinolin-5-yloxy)etyl]amíntrihydrochlorid,

- oo) 5-(2-{[5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amino}etoxy)-  
-1-metyl-1,3-dihydroindol-2-on Dihydrochlorid,
- pp) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yl-  
oxy)etyl]amínhydrochlorid,
- qq) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yl-  
oxy)etyl]amínhydrochlorid,
- rr) [5-(2,3-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-  
-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- ss) [5-(3,5-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-  
-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- tt) [5-(2,6-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-  
-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- uu) [5-(3,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-  
-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- vv) [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-(3,4,5-trifluór-  
fenyl)pyridin-3-ylmetyl]amínhydrochlorid,
- ww) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-  
-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- xx) [2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]-(5-fenylpyridin-  
-3-ylmetyl]amínhydrochlorid,
- yy) [5-(2-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-  
-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- zz) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-  
-indol-4-yloxy)etyl]amínmetánsulfonát,
- aaa) [5-(2,5-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-  
-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid
- bbb) [5-(4-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-7-yl-  
oxy)etyl]amínhydrochlorid,
- ccc) [5-(2,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-  
-7-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- ddd) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-7-yl-  
oxy)etyl]amínhydrochlorid,
- eee) [5-(3,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-  
-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,
- fff) [5-(3,5-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-  
-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,

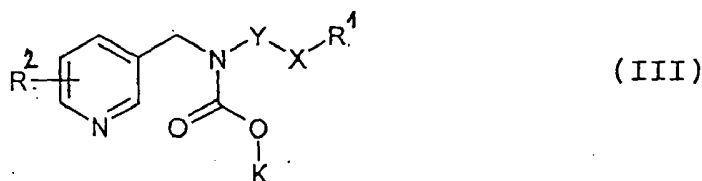
- ggg) [5-(2,5-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhydrochlorid,  
 hhh) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínmalonát,  
 iii) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhemifumarát,  
 jjj) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhemisulfát,  
 kkk) [5-(3-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amíntartrát,  
 lll) [5-(3,4-difluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(2-metyl-1H-indol-4-yloxy)etyl]amínhemifumarát,  
 mmn) [5-(2-fluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]amíndihydrochlorid,  
 nnn) [2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]-[5-(3,4,5-trifluórfenyl)pyridin-3-ylmetyl]amíndihydrochlorid,  
 ooo) [2-(1H-indol-4-yloxy)etyl]-(5-fenylpyridin-3-ylmetyl)amíndihydrochlorid,  
 a ich zodpovedajúce voľné zásady a iné prijateľné soli a solváty zodpovedajúcich zásad.

#### 8. Zlúčenina všeobecného vzorca II



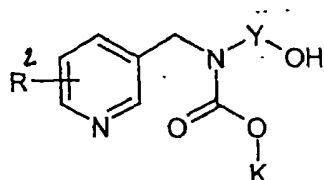
kde  $R^1$ ,  $R^2$ , X a Y majú v nároku 1 uvedený význam.

#### 9. Zlúčenina všeobecného vzorca III



kde  $R^1$ ,  $R^2$ , X a Y mají v nároku 1 uvedený význam a K znamená skupinu terc-butylovú, fluóren-9-ylmetylovú alebo benzylovú.

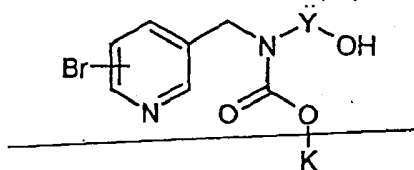
10. Zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

kde  $R^2$ , Y a K majú v nároku 9 uvedený význam.

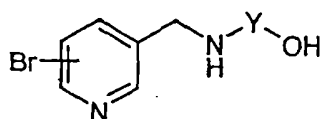
11. Zlúčenina všeobecného vzorca V



(V)

kde Y a K majú v nároku 9 uvedený význam.

12. Zlúčenina všeobecného vzorca VI



(VI)

kde Y má v nároku 1 uvedený význam.

13. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa jeden z nasledujúcich stupňov

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca VI podľa nároku 12 z brómpyridin-3-ylmetanalu a z  $H_2N-Y-OH$ ,

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca V podľa nároku 11 zo zlúčeniny  $L-CO-O-K$  a zo zlúčeniny všeobecného vzorca VI podľa nároku 12,

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IV podľa nároku 10 z  $R^2-B(OH)_2$  a zo zlúčeniny všeobecného vzorca V podľa nároku 11, prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca III podľa nároku 9 z  $HX-R^1$  a zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV podľa nároku 10 za podmienok reakcie, ktorú opísal Mitsunobu, prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca II podľa nároku 8 zo zlúčeniny všeobecného vzorca III podľa nároku 9, pričom  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y a K majú v nároku 9 uvedený význam a L znamená atóm chlóru,  $N_3$  alebo terc-butoxykarbonyloxyskupinu.

#### 14. Zlúčenina všeobecného vzorca IX



kde Y,  $R^1$  a  $R^2$  majú v nároku 1 uvedený význam.

15. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa jeden z nasledujúcich stupňov  
prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XI



kde  $R^2$  má v nároku 1 uvedený význam, zo zlúčeniny všeobecného vzorca XII



a z  $R^2-B(OH)_2$ , kde  $R^2$  má v nároku 1 uvedený význam, prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca X



kde  $R^2$  má v nároku 1 uvedený význam, zo zlúčeniny všeobecného vzorca XI,

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IX podľa nároku 14 zo zlúčeniny všeobecného vzorca X a z  $R^1-O-Y-NH_2$ , kde Y a  $R^1$  majú v nároku 1 uvedený význam,

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca  $NH_2-Y-O-R^1$ , identickú so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII



kde znamená m číslo 1, 2 alebo 3 a  $R^1$  má v nároku 1 uvedený význam, zo zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



kde znamená m číslo 1, 2 alebo 3 a  $R^1$  má v nároku 1 uvedený význam,

prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XIV zo zlúčeniny všeobecného vzorca XV



kde znamená m číslo 1, 2 alebo 3.

16. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 až 7 mení na vhodnú dávkovaciu formu s vhodným nosičom.

17. Liečivo v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 až 7.

18. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 až 7 na výrobu liečiva na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, predovšetkým mentálnych porúch typu schizofrénie a na ošetrovanie psychotických stavov úzkosti.