

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 19.06.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 20.06.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/10029371

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.05.2003
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP01/06915

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/098293

(21) Číslo dokumentu:

2002 -3955

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.:

C 07 D 401/12

C 07 D 417/12

C 07 D 405/12

C 07 D 213/64

A 61 K 31/4427

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

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;

schizofrenie a pro ošetřování psychotických stavů úzkosti.

(74) Zástupce:

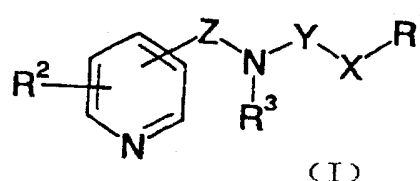
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu
jakožto psychofarmaceutické činidlo, způsob jeho
přípravy, jeho použití a farmaceutický
prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu obecného vzorce I, kde znamená R^1 heterocyklickou skupinu s 1 až 3 cyklickými strukturami, která je popřípadě substituována alespoň jednou skupinou ze souboru A, OR^4 , $-N(R^4)_2$, $-NO_2$, Hal, $-COOR^4$, $-CON(R^4)_2$, $-COR^4$, $=O$; R^2 skupinu fenylovou popřípadě mono-, di- tri-, tetra- nebo pentasubstituovanou alespoň jednou skupinou ze souboru Hal, A, $-O-A$, $-NO_2$ a $-Cn$, nebo znamená thienylovou skupinu popřípadě substituovanou alespoň jednou skupinou ze souboru Hal, A, $-O-a$, $-NO_2$, $-CN$ a thienylovou skupinou; R^3 atom H, skupinu A, $-CO-A$, $-C(R^4)_2R^2$, $C(R^4)_2$ -pyridindiyl- R^2 ; R^4 atom H nebo skupinu A; A C_{1-6} alkyl, přičemž 1 až 7 atomů H je popřípadě nahrazeno atomy F; X $-O-$, $-S-$, skupinu sulfinyl, sulfonyl nebo $-C(R^4)_2$; Y skupinu $-[C(R^4)_2]_n-$; Z skupinu $-C(R^4)_2$; Hal atom F, Cl, Br nebo J; n 1, 2, 3 nebo 4, a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty je použitelný pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí centrálního nervového systému, zvláště mentálních poruch typu



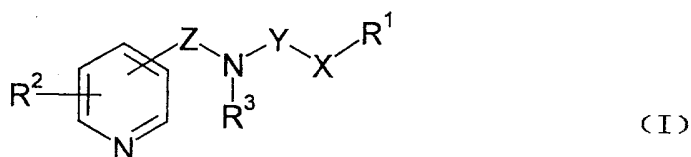
01-3436-02-Ma

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu jakožto psychofarmaceutické činidlo, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů heterocyklického aminoalkylpyridinu, způsobu jejich přípravy a jejich použití jakožto psychofarmaceutik.

Zvláště se vynález týká derivátů heterocyklického aminoalkylpyridinu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 heterocyklickou skupinu s 1 až 3 cyklickými strukturami, z nichž každá je nasycená, nenasycená nebo aromatická a popřípadě kondenzovaná na jinou cyklickou strukturu za vytvoření kondenzovaného cyklického systému, přičemž heterocyklus má celkem 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry v kruhu a je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu A, $-\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, Hal, $-\text{COOR}^4$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{COR}^4$, $=\text{O}$,

R^2 skupinu fenylovou popřípadě monosubstituovanou, disubstituovanou, trisubstituovanou, tetrasubstituovanou,

nebo pentasubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂ a -CN, nebo znamená thienylovou skupinu popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂, -CN a thienylovou skupinou,

- R³ atom vodíku, skupinu -A, -CO-A, -C(R⁴)₂R², C(R⁴)₂-pyridindyl-R²,
- R⁴ atom vodíku nebo skupinu A,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,
- X- -O-, -S-, skupinu sulfinylovou, sulfonylovou nebo -C(R⁴)₂,
- Y- skupinu -[C(R⁴)₂]_n-,
- Z- skupinu -C(R⁴)₂-,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- n 1, 2, 3 nebo 4,

a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

Psychózy, které zahrnují také nemoci typu schizofrenie, se přisuzovaly hyperaktivitě limbického dopaminového systému (Snyder a kol., Science 184, str.1243 až 1253, 1974). Antipsychotické působení neuroleptik se přisuzuje jejich D₂-antagonistickým vlastnostem (podle nomenklatury receptorů: Basic

Neurochemistry, vydavatelé: G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers, P.B. Molinoff, 5. vydání, Raven Press, Ltd., N.Y. USA, kapitoly 12 a 13; jinak následující technické publikace: Cree-se 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). Proto se formulovala klasická dopaminová hypotéza chizofrenie, podle které se neuroleptika váží na D₂ receptor. Na základě jejich extrapyramidálních vedlejších působení se použití klasických D₂ antagonistů silně omezilo, zvláště v případě chronického podávání. Extrapyramidální vedlejší působení zahrnuje například třes, akinezy, distonii a akathisii (Cavallaro & Sneraldi, CNS Drugs 4, str. 278 až 293, 1995). Existuje pouze několik málo antipsychotik, která mají podstatně menší nebo žádné extrapyramidální vedlejší účinky a která se označují jako "atypická neuroleptika" (Kervin, Brit. J. Psychiatry 1964, str. 141 až 148, 1994). Prototyp atypických neuroleptik clozapin má mimořádně nízké extrapyramidální působení, je však spojen s jinými závažnými komplikacemi, jako jsou agranulocytóza, které jsou někdy osudné (Alvir a kol., New Engl. J. Med. 329, str. 162 až 167, 1993).

Jelikož 5-HT_{1A} agonisty zintenzivňují antipsychotické vlastnosti běžných dopamin D₂ antagonistů v případě zvířat (Wadenberg & Ahlenuos, J. Neural. Transm. 74, str. 195 až 198, 1988) a předcházejí katalepsií navozené dopamin D₂ antagonisty (Costall a kol., Neuropharmacology 14, str. 859 až 868, 1975), mohou být 5-HT_{1A}-agonistové vlastnosti výhodné. Účinnost buspironu, léčiva majícího 5-HT_{1A}-agonistické a dopamin D₂-antagonistické vlastnosti se doložila v případě schizofrenických pacientů (Goff a kol., J. Clin. Psychopharmacol. 11, str. 193 až 197, 1991). Kromě různých dopaminových autoreceptorových agonistů, které mají také výraznou afinitu pro 5-HT_{1A} receptor například 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) bylo vyvinuto jen několik dopaminových D₂ antagonistů, které mají také afinitu ke 5-HT_{1A} receptoru, jako jsou mazapertin (Reiz a kol., J. Med. Chem. 37, str. 1060 až 1062, 1994), S16924 (Millan a kol., Br. J. Pharmacol. 114, str. 156B, 1995) nebo ziprasidon (Seeger a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 275, str. 101 až 113, 1995). Tyto již známé sloučeniny mají nevýhody se zřetelem na svoji afinitu a specificitu. Tak mazapertin má také afinitu pro α_1 receptor; S16924 má přídatné 5-HT_{2A/c}-antagonistické vlastnosti; a ziprasidon se nadto váže na 5-HT_{1D/2A/2C} receptory.

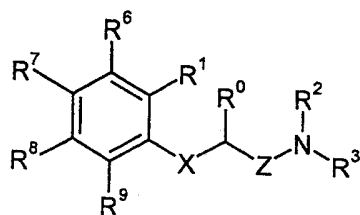
Úkolem vynálezu je vyvinout léčiva, zvláště psychofarmaceutika. Úkolem vynálezu je dále vyvinout sloučeniny, které se váží jak na dopaminový D₂ receptor tak na 5-HT_{1A} receptor.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora charakterizované sloučeniny obecného vzorce I a jejich přijatelné soli a solváty.

Jejich charakteristiky vázání se mohou doložit známým 5-HT_{1A} (serotonin) testem vázání a dopaminovým testem vázání (5-HT_{1A} (serotonin) test vázání: Matzen a kol., J. Med. Chem. 43, str. 1149 až 1157, 2000, zvláště str. 1156 se zřetelem na Eur. J. Pharmacol. 140, str. 143 až 155, 1987); dopaminový test vázání (Böttcher a kol., J. Med. Chem. 35, str. 4020 až 4026, 1992, se zřetelem na J. Neurochem. 46, str. 1058 až 1067, 1986).

Sloučeniny podle vynálezu se liší od shora zmíněných atypických neuroleptik a od amino(thio)etherů popsaných v evropském patentovém spise číslo EP-A 0 707007 obecného vzorce



kde R^0 až R^9 , X a Z mají význam uvedený v evropském patentovém spise číslo EP-A 0 707007.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat pro ošetřování nemocí, které souvisejí se serotiniovým a dopaminovým neuropřenašečovým systémem a které zahrnují vysokou afinitu serotiniových receptorů (5-HT_{1A} receptorů) a/nebo dopaminových D₂ receptorů. Nejdůležitější indikací pro podávání sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou psychózy jakéhokoli typu, zvláště také mentální poruchy schizofrenického typu. Kromě toho se sloučeniny podle vynálezu mohou používat pro prevenci kognitivních funkčních poruch, to znamená pro zlepšení schopnosti učení a paměti. Sloučeniny obecného vzorce I jsou také vhodné pro ošetřování symptomů Alzheimerovy nemoci. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou také vhodné pro profylaxi a ošetřování mozkových infarktů (mozková apoplexie), jako jsou mozková mrtvice a mozková ischemie. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou také vhodné pro ošetřování poruch, jako jsou patologické stavy úzkosti, nadměrná excitace, hyperaktivita a porucha pozornosti dětí a mládeže, hluboce zakořeněných vývojových poruch a poruch sociálního chování s mentálním opožděním, depresí, nutkavým chováním v užším (OCD) a širším (OCSD) slova smyslu, určitých sexuálních funkčních poruch, poruch spánku a poruch přijímání potravy a také psychiatrických symptomů v souvislosti se senilní demencí a demencí Alzheimerova typu, to je nemocí centrálního nervového systému v nejširším slova smyslu.

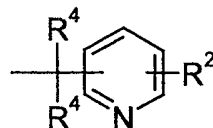
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich přijatelné soli a solváty se proto používají jako účinná složka léčiv, jako jsou anxiolytika, antoidepresiva, neuroleptika a/nebo antihypertenziva.

Jednotlivé symboly mají níže uvedený význam:

Symbol R^1 znamená popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu s 1 až 3 cyklickými strukturami. Počet cyklických struktur heterocyklu je stejný jako počet otevření cyklu, která by se imaginárně mohla provést k převedení heterocyklu na acyklickou sloučeninu. Cyklické struktury mohou být na sobě nezávislé, pokud je to chemicky možné nasycené, nenasycené nebo aromatické. Cyklická struktura může být kondenzovaná na jiné cyklické struktury za vytvoření kondenzovaného cyklického systému. Nearomatické nasycené nebo nenasycené cyklické struktury mohou být také napojeny na jiné analogicky ke kondenzovaným cyklickým systémům za vzájemných vazeb, jako je tomu například v případě steroidů nebo chromanu. Heterocyklus má celkem 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, které nahrazují atomy uhlíku v cyklické struktuře. S výhodou tyto atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry navzájem nesousedí. Heterocyklus je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího 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 chinolylovou, isochinolylovou popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem chloru, dále skupinu indolylovou, benzothiazolylovou, kumaronylovou, kumarinylovou, pyridylovou nebo karbazolylovou, přičemž popřípadě alespoň jeden atom vodíku skupiny chinolylové, isochinolylové, indolylové nebo benzothiazolylové je nahrazen methylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinou. Zvláště znamená R^1 skupinu chinolin-7-ylovou, chinolin-8-ylovou, ve kterých je atom vodíku popřípadě nahrazen atomem chloru v poloze 5, nebo skupinu indol-4-ylovou nebo indol-7-ylovou, přičemž atom vodíku v poloze 2 chinolylové nebo indolylové skupiny je popřípadě nahrazen methylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinou. Především výhodně znamená R^1 skupinu indol-4-ylovou, 2-methylindol-4-ylovou a chinolin-8-ylovou skupinu.

Symbol R^2 znamená skupinu fenylovou popřípadě monosubstituovanou, disubstituovanou, trisubstituovanou, tetrasubstituovanou, nebo pentasubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂ a -CN. Dále může R^2 znamenat skupinu thienylovou popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂, -CN a thienylovou skupinu. S výhodou R^2 znamená skupinu fluorfenylovou, difluorfenylovou, kyanofenylovou nebo tolylovou. Především R^2 znamená skupinu fluorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 3-kyanofenylovou nebo 4-methylfenylovou skupinu.

Symbol R^3 znamená atom vodíku, skupinu -A, -CO-A, -C(R⁴)₂R², C(R⁴)₂-pyridindiy-l- R^2 vzorce



S výhodou znamená R^3 atom vodíku.

Symbol R^4 znamená atom vodíku nebo skupinu A, s výhodou atom vodíku.

Symbol A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru. Skupina A je rozvětvená nebo nerozvětvená a s výhodou znamená A skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek-butylovou nebo terc-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou. Především znamená A skupinu methylovou, ethylovou, isopropylovou, n-propylovou, n-butylovou nebo terc-butylovou skupinu.

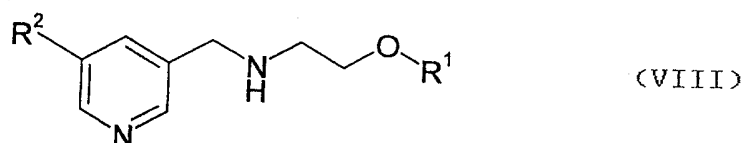
Symbol -X- znamená -O-, -S-, skupinu sulfinylovou, sulfonylovou nebo $-C(R^4)_2$, přičemž s výhodou znamená atom kyslíku (-O-). Symbol -Y- znamená skupinu $-[C(R^4)_2]_n-$, zvláště ethylenovou skupinu $(-CH_2-CH_2-)$. Symbol -Z- znamená skupinu $-C(R^4)_2-$, zvláště methylenovou skupinu $(-CH_2-)$.

Symbol Hal znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, zvláště atom fluoru a chloru a především atom fluoru.

Index n znamená číslo 1, 2, 3 nebo 4, přičemž s výhodou 2.

Symbole R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z mají na sobě nezávisle shora uvedené významy. Pokud mají R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z substituenty ze souboru R^4 , A, Hal nebo n, mohou mít R^4 , A, Hal nebo n rozdílný význam pro každou skupinu symbolu R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z. Sloučeninami obecného vzorce I jsou všechny výhodnější sloučeniny, jejichž substituenty mají výhodný význam a nejvýhodnější význam.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce VIII



kde znamená Z skupinu methylenovou, Y skupinu ethylenovou, R^3 atom vodíku a X atom kyslíku a Z a X jsou v meta-poloze se zřetelem na pyridinový atom dusíku.

Pokud jsou sloučeniny obecného vzorce I opticky aktivní, zahrnuje obecný vzorec I jak izolované optické antipody tak odpovídající racemické směsi v jakékoliv myslitelné kompozici.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou převádět na své odpovídající soli (to znamená na adiční soli s kyselinami) za pou-

žití kyselin. Pro tuto reakci jsou vhodné kyseliny, které poskytují přijatelné (to znamená biokompatibilní a přiměřeně biologicky dostupné) soli. Je možné používat anorganických kyselin, jako jsou například kyselina sírová, nebo kyseliny halogenvodíkové například chlorovodíková nebo bromovodíková, kyseliny fosforečné například ortofosforečná, dále kyselina dusičná a sulfaminová kyselina a organických alifatických, alicyklických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických jednosytných nebo několikasytných karboxylových, sulfonových kyselin nebo derivátů kyseliny sírové jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, para-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylester sírové kyseliny.

Popřípadě se odpovídající volné zásady obecného vzorce I mohou uvolňovat zpracováním svých solí silnými zásadami, jako jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný nebo draselný za podmínky, že molekula neobsahuje žádné jiné kyselé skupiny. V případě, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují volné kyselé skupiny, může se sůl připravovat také zpracováním silnými zásadami. Jakožto vhodné zásady se uvádějí hydroxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin nebo organické zásady ve formě primárních, sekundárních nebo terciárních aminů.

Solváty sloučenin obecného vzorce I se míní adiční produkty sloučenin obecného vzorce I s chemicky "inertními" rozpouštědlovými molekulami, které se vytvářejí v důsledku vzájemných přitažlivých sil. Jakožto solváty se příkladně uvádějí monohydráty a dihydráty nebo adiční sloučeniny alkoholů, jako jsou methanol nebo ethanol.

Je známo, že farmaceuticky aktivní sloučeniny se mohou převádět synteticky na deriváty (například na alkylové nebo acylové deriváty, na deriváty cukrů nebo oligopeptidů a podobně), které se zpět převádějí na aktivní sloučeniny obecného vzorce I v těle metabolicky extracelulárními nebo intracelulárními enzymy. Vynález zahrnuje také tyto "prodrogové deriváty" sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiv vhodných pro ošetřování poruch lidí a zvířat, zvláště poruch centrálního nervového systému, jako jsou patologické stavy úzkosti, deprese a/nebo psychózy, pro prevenci vedlejších účinků při ošetřování vysokého krevního tlaku (za použití například α -methyldopa), pro ošetřování endokrinologických a/nebo gynekologických poruch, například pro ošetřování akromegalie, hypogonadismu, sekundární amenorey, postmenstruačního syndromu a nežádoucí laktace v pubertě a pro profylaxi a ošetřování mozkových poruch (například migrény), zvláště v geriatrice podobným způsobem jako námelovými alkaloidy a pro ošetřování a profylaxi mozkového infarktu (mozková apoplexie), jako jsou mozková mrtvice a mozková ischemie. Kromě toho farmaceutické prostředky a léčiva, obsahující sloučeninu obecného vzorce I, jsou vhodné pro zlepšení kognitivní funkční schopnosti a pro ošetřování symptomů Alzheimerovy nemoci. Taková léčiva jsou zvláště vhodná pro ošetřování mentálních poruch typu schizofrenie a pro ošetřování stavů psychotické úzkosti. Výraz ošetřování v této souvislosti zahrnuje profylaxi a terapii nemocí lidí a zvířat.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla podávají podobně jako obchodně dostupné farmaceutické prostředky (například bromcriptin a dihydroergocornin) s výhodou v dávkách v rozmezí 0,2 až 500 mg, zvláště v rozmezí 0,2 až 15 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je v rozmezí 0,001 až 10

mg/kg tělesné hmotnosti. Nižší dávky (v rozmezí 0,2 až 1 mg na dávkovací jednotku, 001 až 005 mg/kg tělesné hmotnosti) je zvláště vhodná pro farmaceutické prostředky k ošetřování migrény. Pro jiné indikace je vhodná dávka v rozmezí 10 až 50 mg na dávku. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti a na všeobecném zdravotním stavu pacienta.

Vynález se také týká způsobu výroby farmaceutických prostředků, při kterém se převádí sloučenina obecného vzorce I nebo její přijatelné soli nebo solváty na vhodnou dávkovací formu spolu se vhodným nosičem. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu spolu s alespoň jedním nosičem nebo excipientem popřípadě spolu s další aktivní složkou.

Jakožto nosiče přicházejí v úvahu běžné organické nebo anorganické látky vhodné pro enterální (například orální), pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami podle vynálezu. Jakožto obecné příklady látek tohoto typu se uvádějí voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Tablety, povlečené tablety, kapsle, sirupy, šťávy a kapky nebo čípky jsou zvláště používány pro enterální podávání. Roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, jako suspenze, emulze nebo implantáty jsou vhodné pro parenterální podávání. Masti, krémy nebo pudry jsou vhodné pro externální podání. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

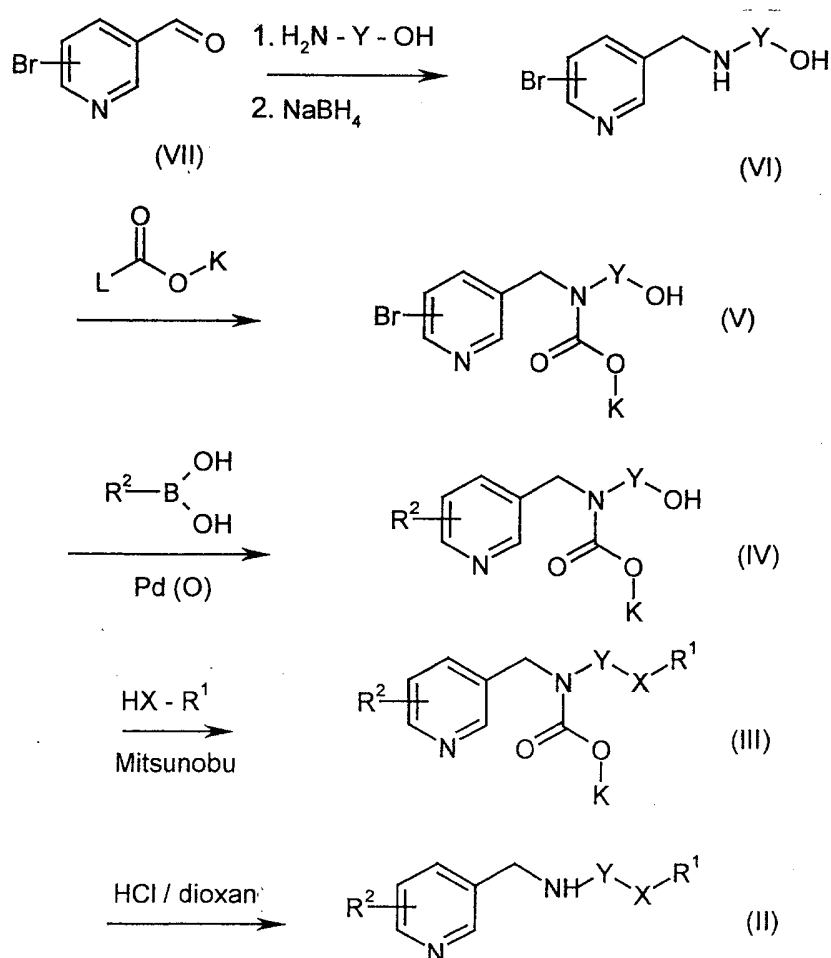
Vynález se také týká léčiv, která obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její přijatelné soli nebo solváty a popřípadě další složky, jako jsou například nosiče a

excipienty. Tyto prostředky se mohou používat jakožto léčiva pro ošetřování nemocí lidí a zvířat.

Taková léčiva se mohou sterilovat a zpracovávat spolu s excipienty, jako jsou činidla kluzná, konzervační, stabilizační a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady k poskytnutí jiných farmaceutických prostředků.

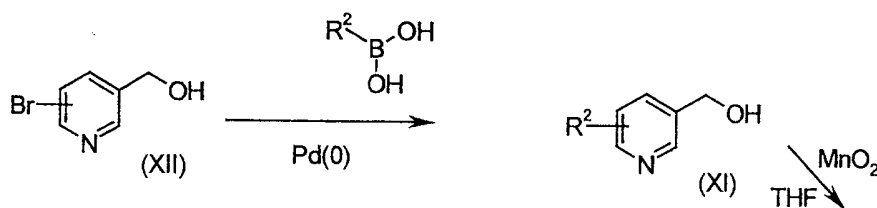
Vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I. Způsob je vhodný pro přípravu sloučenin, ve kterých je substituent Z v poloze meta se zřetel na atom dusíku pyridinového cyklu spojeného se Z a ve kterých znamená Z methylenovou skupinu.

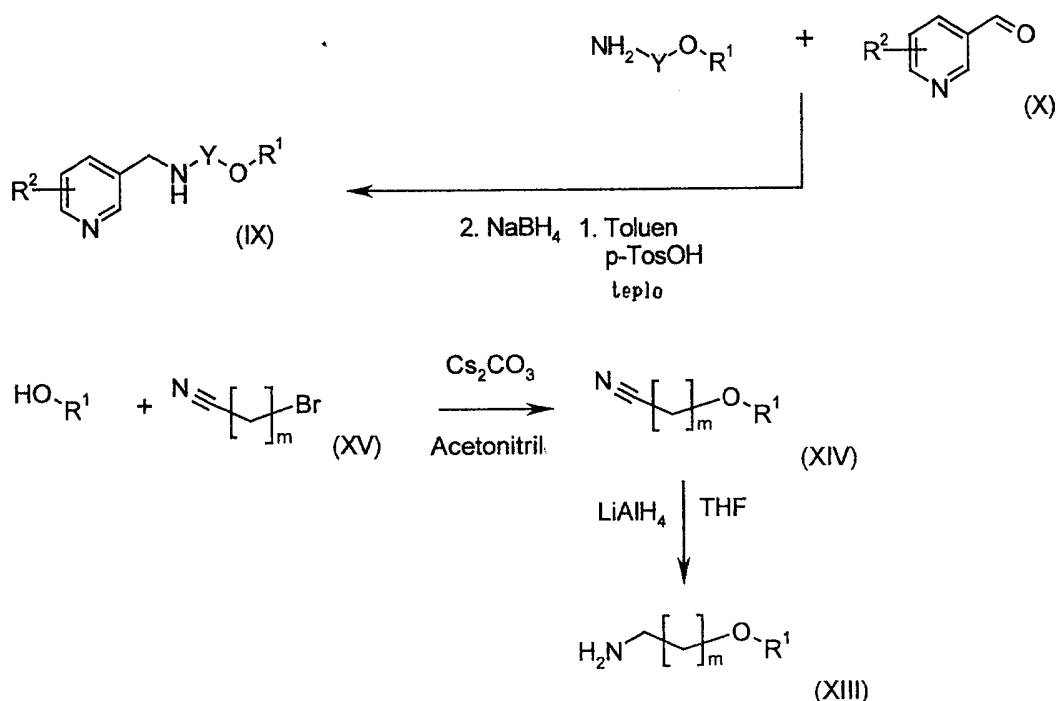
Schéma přípravy



V prvním stupni se nechává reagovat bromopyridin-3-ylmethanol obecného vzorce VII s $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{OH}$ a například s natriumborhydridem za získání sloučeniny obecného vzorce VI. Ve druhém stupni se do sekundárního aminu obecného vzorce VI zavádí chránicí skupina. Chránicí skupina se zavádí přidáním reakčních činidel obecného vzorce $\text{L}-\text{CO}-\text{O}-\text{K}$, kde znamená K skupinu terc-butylovou, fluoren-9-ylmethylovou nebo benzylovou a L buď atom chloru, N_3 nebo terc-butoxykarbonyloxyskupinu. Sloučeniny obecného vzorce V se nechávají reagovat se vhodnými deriváty kyseliny borité ($\text{R}^2-\text{B}(\text{OH})_2$) za použití vhodného $\text{Pd}(0)$ katalyzátoru za získání sloučenin obecného vzorce IV, ve kterých je atom bromu nahrazen skupinou R^2 (kopulace 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). Reakcí, kterou popsal Mitsunobu, se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce $\text{HX}-\text{R}^1$ za získání sloučenin obecného vzorce III. Tato reakce je popsána v literatuře (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 dále 3049 až 3054, 1989). Chránicí skupina se ze sloučenin obecného vzorce III odstraní za získání sloučenin obecného vzorce II. Alkylačními reakcemi, známými pracovníkům v oboru, se do sloučenin obecného vzorce II může zavádět substituent R^3 .

Způsob přípravy se může provádět přes následující meziprodukty:





Vynález zahrnuje také tento alternativní způsob přípravy. Reakcí, kterou popsal Suzuki, se kopuluje brompyridylmethanol obecného vzorce XII s deriváty kyseliny borité ($R^2-B(OH)_2$) za použití $Pd(0)$ katalyzátoru (kopulace podle 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 obecného vzorce XI se oxidaže, například oxidem manganičitým v tetrahydrofuranu, za získání aldehydu obecného vzorce X. Jeho reakcí s aminem ($R^1-O-Y-NH_2$) se vytvoří Schiffova zásada, která se bezprostředně redukuje na odpovídající sekundární amin. Sekundární amin se alkyluje za získání terciárního aminu o sobě známými reakcemi, přičemž se do molekuly zavádí skupina R^3 .

Amin se může připravovat různými způsoby. S výhodou je identický s aminy obecného vzorce XIII. Index m může mít hodnotu v rozmezí 1 až 3. Amin obecného vzorce XIII se připravuje alkylací alkoholu obecného vzorce R^1-OH reakcí s nitrilem obecného vzorce XV za vytvoření nitrilu obecného vzorce XIV a následnou redukcí na odpovídající primární amin.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde Z znamená methylenovou skupinu, zahrnuje následující stupně:

kopulaci, kterou popsal Suzuki (podobně jako podle příkladu 2, 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);

deprotonaci lithiundiisopropylamidem (LDA) a alkylací, novou deprotonací a novou alkylací (G.A. Molander a kol., J. Org. Chem. 58, str. 7216 až 7227, 1993);

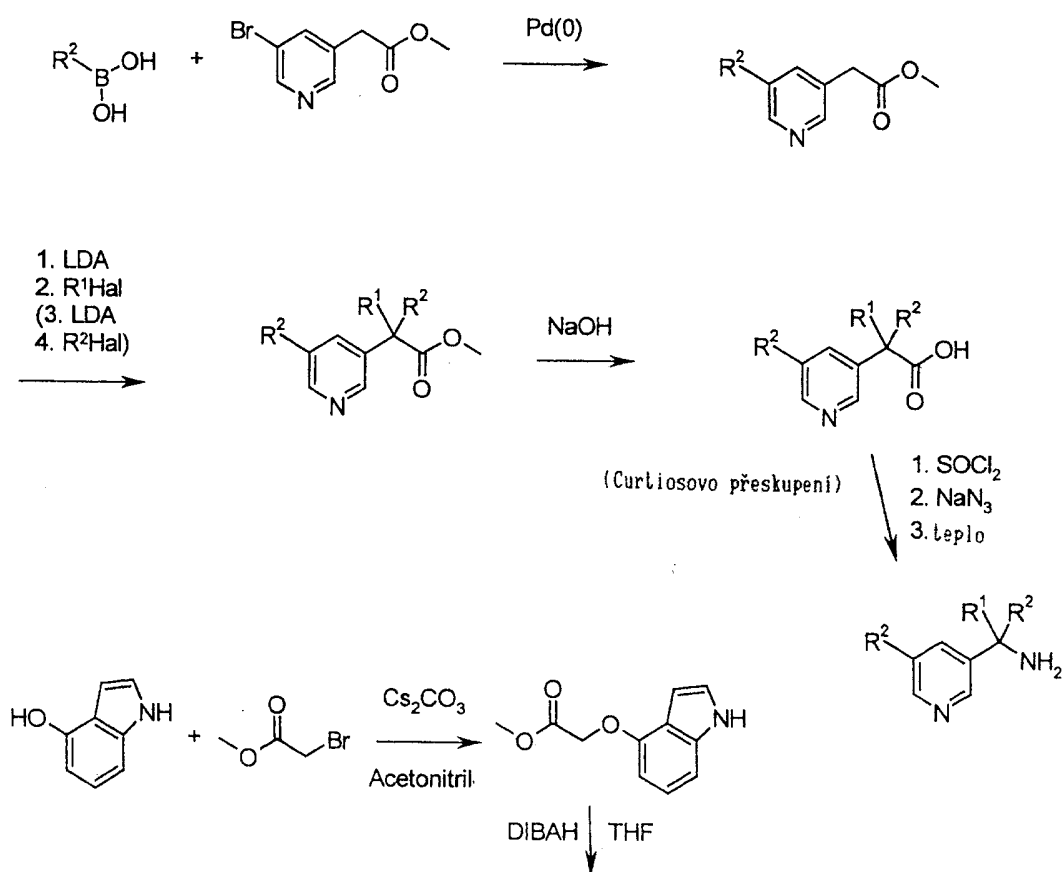
hydrolýzu za použití hydroxidu sodného;

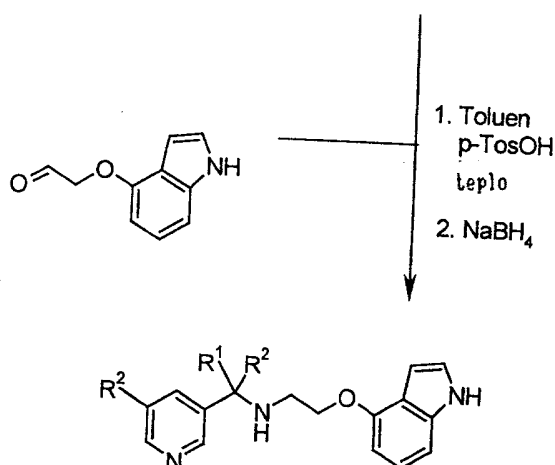
přesmyk podle Curtiuse (R.J. Sundberg, S. Jiang, Org. Prep. Proced. Int. 29, str. 117 až 122, 1997)

alkylací methylbromacetátem (podobně jako podle příkladu 2);

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

kopulaci aminu a aldehydu redukční aminací (podobně jako podle příkladu 2).





Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce II, III, IV, V a VI, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce IX, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Molekulová hmotnost ($M+H^+$) se stanovuje hmotnostní spektroskopií s ionizovaným elektronovým paprskem. Hodnoty hmotnostní spektroskopie se odvozují od HPLC/MS (HPLC s hmotnostní spektroskopií s elektronovým paprskem). Číselné hodnoty nejsou, jak je u tohoto způsobu obvyklé, molekulové hmotnosti nemodifikovaných sloučenin, nýbrž jsou to molekulové hmotnosti protonovaných sloučenin (níže: $M+H^+$). Způsob je popsán v literatuře (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).

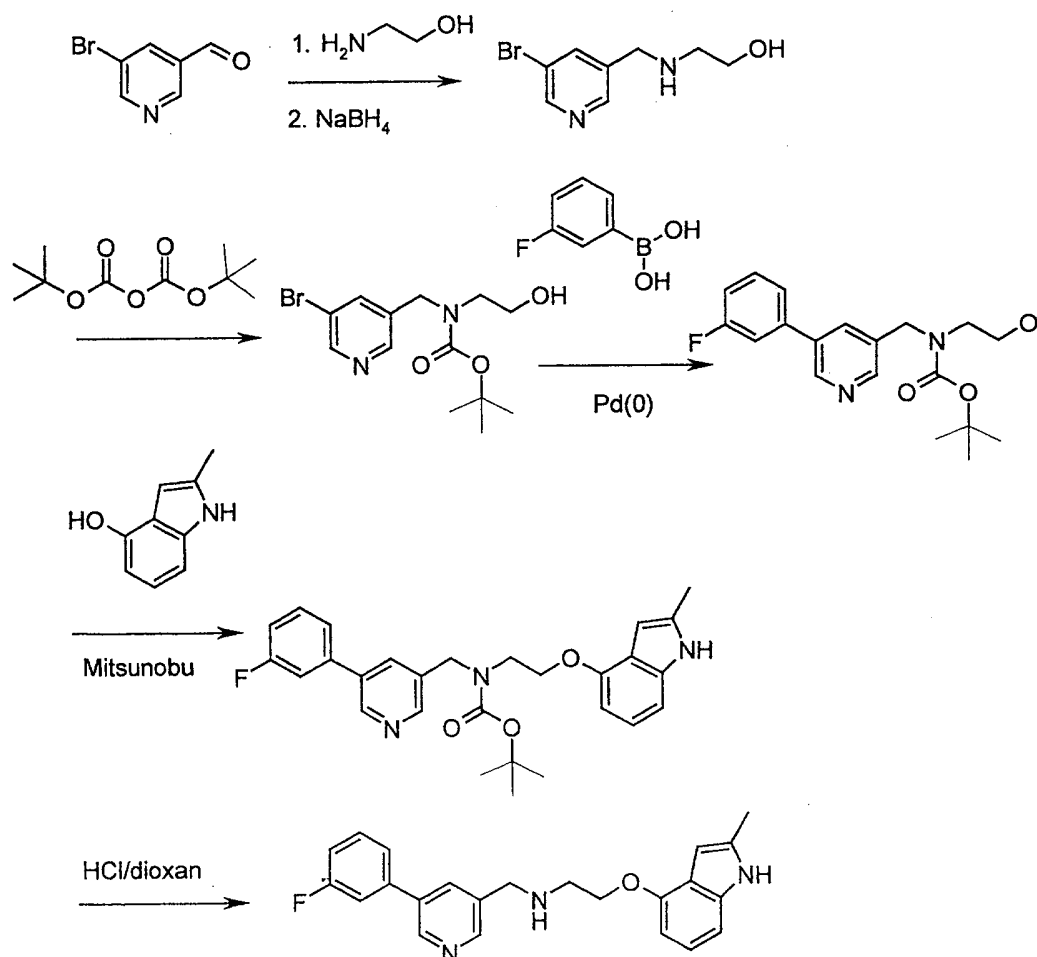
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 5-[(3-fluorfenyl)pyridin]-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-

-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochloridu

Postupuje se podle syntézního schéma, přičemž atom bromu ve sloučenině obecného vzorce VII je v poloze meta se zřetelem na pyridinový dusík, R^2 znamená skupinu 3-fluorfenylovou, Y skupinu ethylenovou, X atom kyslíku a R^1 skupinu 2-methylindol-4-ylovou. Roztok 113 g (607 mmol) 5-brompyridin-3-karbaldehydu, 41,9 ml (700 mmol) ethanolaminu a 12 g (10 mmol) monohydrátu toluen-4-sulfonové kyseliny v 1 litru toluenu se zahřívá v jednotce s odlučovačem vody po dobu pěti hodin. Po ochlazení se přidá do roztoku 500 ml methanolu a 78,8 g (2,00 mol) borhydridu sodného se přidá po částech za míchání. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, zkoncentruje se ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se odpaří. 2-[(5-brompyridin-3-yl-methyl)amino]ethanol ($(M+H^+) = 231,233$) jakožto žlutý olej se použije v následující reakci bez dalšího čištění.



dihydrochlorid

Roztok 164 g (750 mmol) di-terc-butyldikarbonátu v 1 litru dichlormethanu se pomalu po kapkách přidává do roztoku 120 g (přibližně 519 mmol) surového 2-[(5-brompyridin-3-ylmethyl)amino]ethanolu v 1 litru dichlormethanu ochlazeném na teplotu 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, přidají se 3 litry vody a organická fáze se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol 9:1, čímž se terc-butyl-(5-brompyridin-3-ylmethyl)-(2-hydroxyethyl)karbamát ($M+H^+$) = 331,333) v podobě žlutavého oleje.

Roztok 5,40 g (16,3 mmol) terc-butyl-(5-brompyridin-3-ylmethyl)-(2-hydroxyethyl)karbamátu, 4,6 g (32,9 mmol) 3-fluorbenzenborité kyseliny, 250 mg (0,27 mmol) tris(dibenzylidenacetone)dipalladia(0) a 220 mg (1,09 mmol) di-terc-butylfosfinu ve 200 ml dioxanu se zpracuje 10,6 g (32,5 mmol) uhličitanu cesného a míchá se při teplotě 100 °C po dobu čtyř hodin. Reakční směs se vnese do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za použití jako elučního činidla systému petroleumether/ethylacetát. Získá se terc-butyl-[5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-(2-hydroxyethyl)karbamát ($(M+H^+) = 347$) jakožto bezbarvý olej.

Roztok 100 mg (0,289 mmol) terc-butyl-[5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-(2-hydroxyethyl)karbamátu a 86,8 mg (0,590 mmol) 4-hydroxy-2-methylindolu v 5 ml tetrahydrofuranu se zpracovává 240 mg polymerem vázaného trifenylfosfinu a míchá se při teplotě místnosti po dobu 10 minut. Přidá se 166 mg (720 mmol) diterc-butylazodikarboxylátu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Přidá se 1 g silně zásaditého ionexu, směs se míchá po dobu jedné hodiny a zfiltruje se. Filtrát se odpaří. Tak se získá terc-butyl-[5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]karb-

amát ($(M+H^+) = 476$) jakožto žlutavý olej. Získaný surový terc-butyl-[5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]karbamát se zpracovává 2 ml 4N chlorovodíkovou kyselinou v dioxanu, zředí se 1 ml methanolu a míchá se při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se odpaří, zbytek se míchá s diethyletherem a zfiltruje se. Zbytek se rozdělí mezi 1N roztok hydroxidu sodného a ethylacetát, organická fáze se odpaří a zbytek se zpracuje nadbytkem 0,1N kyseliny chlorovodíkové v isopropanolu. Rozpouštědlo se oddestiluje a tak se získá 5-[(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid jakožto hnědavá pevná látka ($(M+H^+) = 376$).

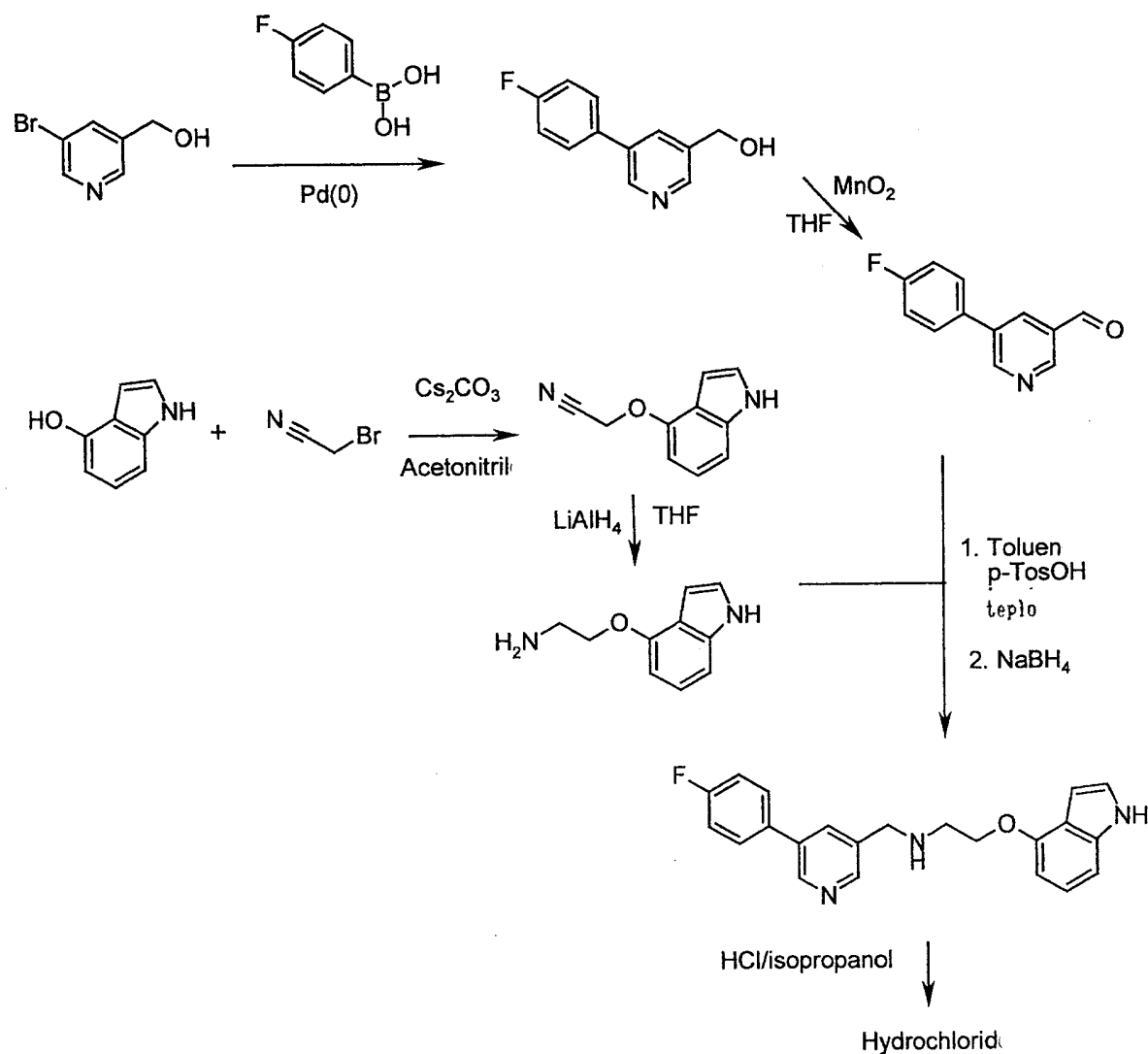
Příklad 2

Příprava 5-[(4-fluorfenyl)pyridin]-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochloridu alternativním způsobem přípravy

Roztok 244 g (1,30 mmol) (5-brompyridin-3-yl)methanolu a 200 g (1,43 mmol) 4-fluorbenzenborité kyseliny v 1,5 litru toluenu se zpracuje 750 ml vody, 168 g (2,00 mol) hydrogenuhlíkatu sodného a 5,0 g (4,3 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a zahříváním se udržuje na teplotě varu po dobu 24 hodin. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z terc-butylmethyletheru, čímž se získá [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-yl]methanol v podobě bezbarvých krystalů o teplotě tání 71 až 72 °C.

Roztok 62,0 g (305 mmol) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-yl]methanolu v 500 ml tetrahydrofuranu se zpracovává 135 g (1,554 mol) oxidu manganičitého a míchá se při teplotě 45 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se překrystaluje z terc-butylmethyletheru. Získá se 5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-karbaldehyd v podobě bezbarvých krystalů ($(M+H^+) = 202$).

Roztok 1,00 g (7,51 mmol) 4-hydroxyindolu a 965 mg (7,80 mmol) bromacetonitrilu ve 30 ml acetonitrilu se zpracovává 2,6 g (8,0 mmol) uhličitanu cesného a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se (1H-indol-4-yloxy)acetonitril v podobě šedé pevné látky ((M+H⁺) = 173).



Roztok 1,20 g (6,97 mmol) (1H-indol-4-yloxy)acetonitrilu ve 20 ml tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0 °C, zpracovává se 531 mg (14,0 mmol) lithiumaluminiumhydridu a směs se nechá ohřát za míchání na teplotu místnosti. Míchá se při teplotě místnosti po dobu dvou hodin, reakční směs se zpracuje 2 g síranu sodného zvlhčeného vodou a zfiltruje se. Filtrát se

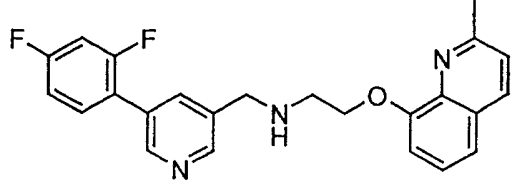
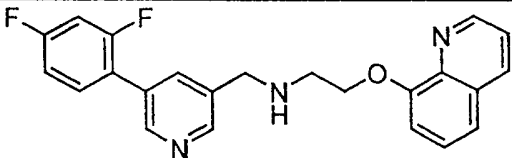
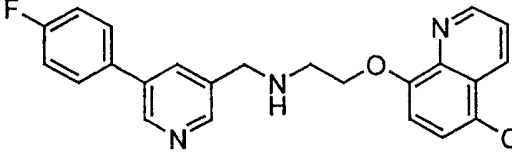
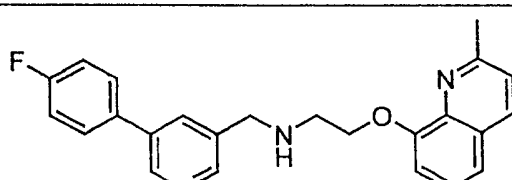
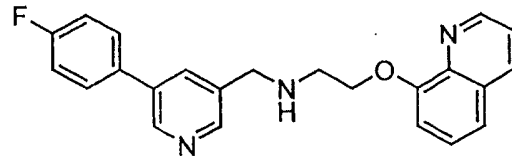
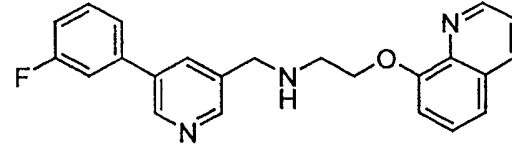
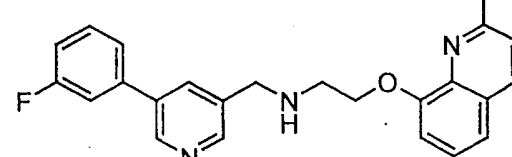
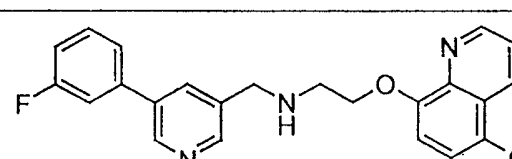
odpaří. Získá se 2-(1H-indol-4-yloxy)ethylamin v podobě žlutavého oleje ($(M+H^+) = 177$).

Přidá se 700 mg (3,972 mmol) 2-(1H-indol-4-yloxy)ethylaminu a 100 mg (0,52 mmol) monohydrátu toluen-4-sulfonové kyseliny do roztoku 805 mg (4,00 mmol) 5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-karbaldehydu v 80 ml toluenu a směs se zahříváním udržuje na teplotě varu po dobu 18 hodin v jednotce s odlučovačem vody. Po ochlazení se směs zpracovává 50 ml methanolu a přidá se 630 mg (16,0 mmol) borhydridu sodného. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, zkoncentruje se ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/ethanol 8:2. Získá se [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethylamin v podobě bezbarvých krystalů ($(M+H^+) = 362$). Získaný produkt se zpracovává 3 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové v isopropanolu a míchá se při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se zpracuje diethyletherem a zfiltruje se. Získá se [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethylaminhydrochlorid v podobě hnědavých krystalů ($(M+H^+)=362$).

Příklad 3

Obdobným způsobem se připraví následující sloučeniny (podílem sloučenin "phenyl" se míní fenyl a "quinolin" chinolin).

Číslo	Struktura	Jméno, nebo forma soli	($M+H^+$)
a		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin hydrochlorid	376
b		[2-(5-chloroquinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin hydrochlorid	426

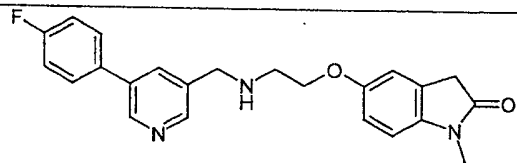
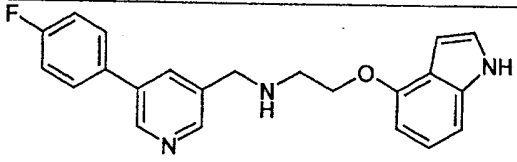
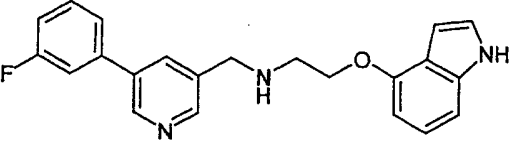
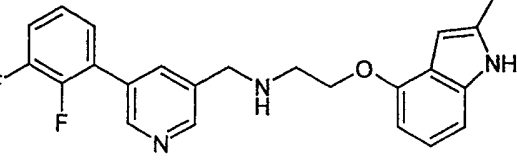
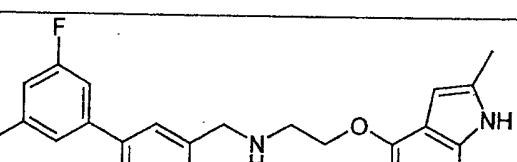
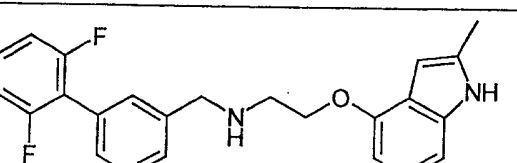
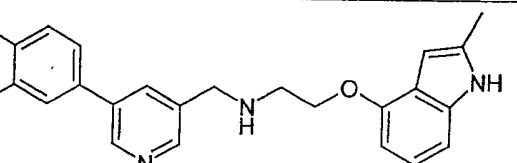
c		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylquinolin-8-yloxy)ethyl]amine hydrochlorid	406
d		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-8-yloxy)ethyl]amine hydrochlorid	392
e		[2-(5-chloroquinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amine hydrochlorid	408
f		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylquinolin-8-yloxy)ethyl]amine hydrochlorid	388
g		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-8-yloxy)-ethyl]amine hydrochlorid	374
h		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-8-yloxy)-ethyl]amine hydrochlorid	374
i		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylquinolin-8-yloxy)ethyl]amine hydrochlorid	388
j		[2-(5-chloroquinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(3-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amine hydrochlorid	408

k		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	394
l		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	376
m		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-7-yloxy)-ethyl]amin. hydrochlorid	392
n		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-7-yloxy)-ethyl]amin. hydrochlorid	374
o		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-7-yloxy)-ethyl]amin. hydrochlorid	374
p		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amin. dihydrochlorid	394
q		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-6-yloxy)-ethyl]amin. trihydrochlorid	374
r		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isoquinolin-7-yloxy)-ethyl]amin. trihydrochlorid	374

s		[2-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amin dihydrochlorid	381
t		[2-(9H-carbazol-4-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin dihydrochlorid	412
u		[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin dihydrochlorid	367
v		[2-(benzofuran-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin dihydrochlorid	363
w		[2-(chroman-6-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin dihydrochlorid	448
x		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amin dihydrochlorid	394
y		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin dihydrochlorid	376

z		[2-(2-methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-(5-p-tolylpyridin-3-ylmethyl)amin dihydrochlorid	390
aa		3-(5-[[2-(2-methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethylamino]methyl]-pyridin-3-yl)-benzonitril dihydrochlorid	401
bb		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amin dihydrochlorid	412
cc		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin dihydrochlorid	394
dd		[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]-(5-p-tolylpyridin-3-ylmethyl)amin dihydrochlorid	372
ee		ethyl 7-(2-[[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino]-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylát dihydrochlorid	452
ff		ethyl 7-(2-[[5-(3-cyanophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino]-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylát dihydrochlorid	441

gg		ethyl 7-(2-[[5-(3-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino]-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylát dihydrochlorid	434
hh		ethyl 7-(2-[[5-(p-tolyl)pyridin-3-ylmethyl]-amino]ethoxy)-1H-indole-2-karboxylát dihydrochlorid	413
ii		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin dihydrochlorid	376
jj		6-(2-[[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino]-ethoxy)chromen-2-on dihydrochlorid	391
kk		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)ethyl]-amin trihydrochlorid	324
ll		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylquinolin-8-yloxy)ethyl]amin trihydrochlorid	388
mm		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(quinolin-8-yloxy)-ethyl]amin trihydrochlorid	374
nn		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isoquinolin-5-yloxy)-ethyl]amin trihydrochlorid	374

oo		5-(2-((5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl)amino)ethoxy)-1-methyl-1,3-dihydroindol-2-one. dihydrochlorid	392
pp		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]amin. hydrochlorid	362
qq		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]amin. hydrochlorid	362
rr		[5-(2,3-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	394
ss		[5-(3,5-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	394
tt		[5-(2,6-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	394
uu		[5-(3,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amin. hydrochlorid	394

vv		[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amin hydrochlorid	412
ww		[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)ethyl]amin hydrochlorid	380
xx		[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)ethyl]-(5-phenylpyridin-3-ylmethyl)amin hydrochlorid	358
yy		[5-(2-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)ethyl]amin hydrochlorid	376
zz		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin methan:sulfonát	376
aaa		[5-(2,5-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	394
bbb		[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-7-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	362
ccc		[5-(2,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-7-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	380

ddd		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-7-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	362
eee		[5-(3,4-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	380
fff		[5-(3,5-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	380
ggg		[5-(2,5-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	380
hhh		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin malonát	376
iii		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hemifumarát	376
jjj		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hemisulfát	376
kkk		[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-4-yloxy)-ethyl]-amin tartrát	376

III		[5-(3,5-difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin ; hemifumarát	394
mmm		[5-(2-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin dihydrochlorid	362
nnn		[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amin ; dihydrochlorid	398
ooo		[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-(5-phenyl-pyridin-3-ylmethyl)-amin ; dihydrochlorid	344

Příklad 4

Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad 5

Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do

forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad 6

Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tento roztok se může použít jako oční kapky.

Příklad 7

Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad 8

Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad 9

Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad 10

Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí o sobě známým způsobem, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad 11

Inhalační sprej

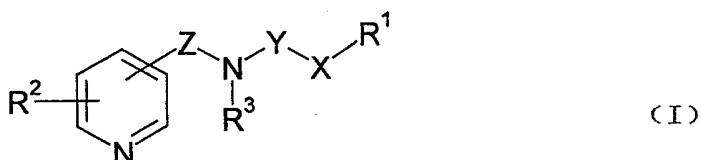
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 ml isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu vážící se na dopamin D₂ receptor a 5-HT_{1A} receptor použitelný pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí centrálního nervového systému, zvláště mentálních poruch typu schizofrenie a pro ošetřování psychotických stavů úzkosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ heterocyklickou skupinu s 1 až 3 cyklickými strukturami, z nichž každá je nasycená, nenasycená nebo aromatická a popřípadě kondenzovaná na jinou cyklickou strukturu za vytvoření kondenzovaného cyklického systému, přičemž heterocyklus má celkem 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry v kruhu a je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu A, -OR⁴, -N(R⁴)₂, -NO₂, -CN, Hal, -COOR⁴, -CON(R⁴)₂, -COR⁴, =O,

R² skupinu fenylovou popřípadě monosubstituovanou, disubstituovanou, trisubstituovanou, tetrasubstituovanou, nebo pentasubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂ a -CN, nebo znamená thienylovou skupinu popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, -O-A, -NO₂, -CN a thienylovou skupinou,

R^3 atom vodíku, skupinu -A, -CO-A, $-C(R^4)_2R^2$, $C(R^4)_2$ -pyridindyl- R^2 ,

R^4 atom vodíku nebo skupinu A,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,

-X- -O-, -S-, skupinu sulfinylovou, sulfonylovou nebo $-C(R^4)_2$,

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

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

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 1, 2, 3 nebo 4,

a jeho fyziologicky přijatelné solí a solváty.

2. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Z je v poloze meta se zřetel na atom dusíku pyridinové skupiny spojené se skupinou Z a jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

3. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená

Z methylenovou skupinu $-\text{CH}_2-$

Y ethylenovou skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

X atom kyslíku $-\text{O}-$

R³ atom vodíku,

a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

4. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde R² je v poloze meta se zřetel na atom dusíku pyridinové skupiny spojené se skupinou R² a jednotlivé symboly mají v nároku 1 až 3 uvedený význam.

5. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde je splněna alespoň jeden z následujících znaků

R¹ znamená skupinu chinolylovou, isochinolylovou popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem chloru, skupinu indolylovou, benzothiazolylovou, kumaronylovou, kumarinylovou, pyridylovou nebo karbazolylovou, přičemž popřípadě alespoň jeden atom vodíku skupiny chinolylové, isochinolylové, indolylové nebo benzothiazolylové je nahrazen methylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinou,

R² znamená skupinu fluorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 3-kyanofenylovou nebo tolylovou skupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 1 až 4 uvedený význam.

6. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde je splněna alespoň jeden z následujících znaků

R¹ znamená skupinu chinolin-7-ylovou, chinolin-8-ylovou, kde atom vodíku je popřípadě nahrazen atomem chloru v poloze 5,

skupinu indol-4-ylovou nebo indol-7-ylovou, kde atom vodíku v poloze 2 chinolylové nebo indolylové skupiny je popřípadě nahrazen skupinou methylovou nebo ethoxykarbonylovou, R^2 znamená skupinu fluorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 3-kyanofenylovou nebo 4-methylfenylovou skupinu, a ostatní symboly mají v nároku 1 až 4 uvedený význam.

7. Derivát heterocyklického aminoalkylpyridinu podle nároku 1 obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

- a) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- b) [2-(5-chlorchinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(2,4-difluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]aminhydrochlorid,
- c) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- d) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- e) [2-(5-chlorchinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]aminhydrochlorid,
- f) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- g) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- h) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- i) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- j) [2-(5-chlorchinolin-8-yloxy)ethyl]-[5-(3-fluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]aminhydrochlorid,
- k) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- l) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- m) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,

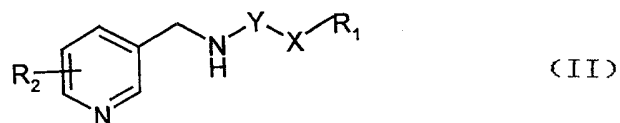
- n) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- o) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- p) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- q) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-6-yloxy)ethyl]amintrihydrochlorid,
- r) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-7-yloxy)ethyl]amintrihydrochlorid,
- s) [2-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- t) [2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- u) [2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- v) [2-(benzofuran-5-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- w) [2-(chroman-6-yloxy)ethyl]-[5-(4-fluorfenyl)-pyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- x) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- y) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- z) [2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- aa) 3-(5-([2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amino)-methyl)pyridin-3-yl)benzonitrildihydrochlorid,
- bb) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- cc) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- dd) [2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]-[5-p-tolylpyridin-3-ylmethyl]amindihydrochlorid,
- ee) ethyl-7-(2-([5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino)-

- ethoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- ff) ethyl-7-(2-([5-(3-kyanofenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino)-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- gg) ethyl-7-(2-([5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino)-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- hh) ethyl-7-(2-([5-p-tolylpyridin-3-ylmethyl]amino)-ethoxy)-1H-indol-2-karboxylátdihydrochlorid,
- ii) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- jj) 6-(2-([5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amin)-ethoxy)chromen-2-onidihydrochlorid,
- kk) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)-ethyl]amintrihydrochlorid,
- ll) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)ethyl]amintrihydrochlorid,
- mm) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)ethyl]amintrihydrochlorid,
- nn) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-5-yloxy)ethyl]amintrihydrochlorid,
- oo) 5-(2-([5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]amino)ethoxy)-1-methyl-1,3-dihydroindol-2-onidihydrochlorid,
- pp) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yl-oxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- qq) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yl-oxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- rr) [5-(2,3-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- ss) [5-(3,5-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- tt) [5-(2,6-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- uu) [5-(3,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- vv) [2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]aminhydrochlorid,

- ww) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- xx) [2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]-(5-fenylpyridin-3-ylmethyl)aminhydrochlorid,
- yy) [5-(2-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- zz) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminmethansulfonát,
- aaa) [5-(2,5-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid
- bbb) [5-(4-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- ccc) [5-(2,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- ddd) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-7-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- eee) [5-(3,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- fff) [5-(3,5-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- ggg) [5-(2,5-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhydrochlorid,
- hhh) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminmalonát,
- iii) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhemifumarát,
- jjj) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhemisulfát,
- kkk) [5-(3-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]amintartrát,
- lll) [5-(3,4-difluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)ethyl]aminhemifumarát,
- mmm) [5-(2-fluorfenyl)pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]amindihydrochlorid,
- nnn) [2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorfenyl)-

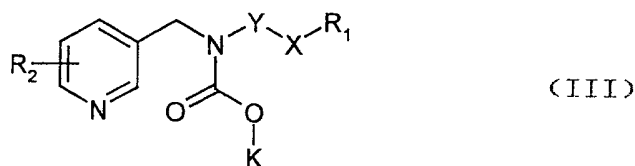
pyridin-3-ylmethylamindihydrochlorid,
ooo) [2-(1H-indol-4-yloxy)ethyl]-(5-fenylpyridin-3-yl-
methyl)amindihydrochlorid,
a jejich odpovídající volné zásady a jiné přijatelné soli a
solváty odpovídajících zásad.

8. Sloučenina obecného vzorce II



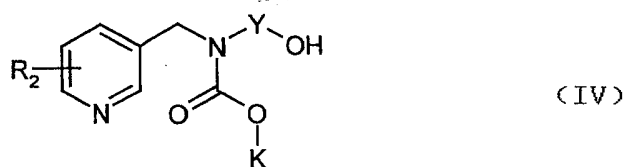
kde R¹, R², X a Y mají v nároku 1 uvedený význam.

9. Sloučenina obecného vzorce III



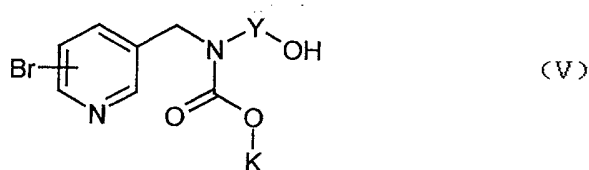
kde R¹, R², X a Y mají v nároku 1 uvedený význam a K znamená skupinu terc-butylovou, fluoren-9-ylmethylovou nebo benzylovou.

10. Sloučenina obecného vzorce IV



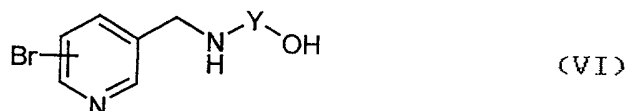
kde R², Y a K mají v nároku 9 uvedený význam.

11. Sloučenina obecného vzorce V



kde Y a K mají v nároku 9 uvedený význam.

12. Sloučenina obecného vzorce VI



kde Y má v nároku 1 uvedený význam.

13. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje jeden z následujících stupňů

přípravu sloučeniny obecného vzorce VI podle nároku 12 z brom-pyridin-3-ylmethanalu a z $H_2N-Y-OH$,

přípravu sloučeniny obecného vzorce V podle nároku 11 ze sloučeniny $L-CO-O-K$ a ze sloučeniny obecného vzorce VI podle nároku 12,

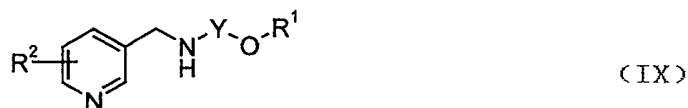
přípravu sloučeniny obecného vzorce IV podle nároku 10 ze $R^2-B(OH)_2$ a ze sloučeniny obecného vzorce V podle nároku 11,

přípravu sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 9 z $HX-R^1$ a ze sloučeniny obecného vzorce IV podle nároku 10 za podmínek reakce, kterou popsal Mitsunobu,

přípravu sloučeniny obecného vzorce II podle nároku 8 ze sloučeniny obecného vzorce III podle nároku 9,

příčemž R^1 , R^2 , X, Y a K mají v nároku 9 uvedený význam a L znamená atom chloru, N_3 nebo terc- butoxykarbonyloxyskupinu.

14. Sloučenina obecného vzorce IX



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

15. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje jeden z následujících stupňů

přípravu sloučeniny obecného vzorce XI



kde R^2 má v nároku 1 uvedený význam, ze sloučeniny obecného vzorce XII



a z $\text{R}^2-\text{B}(\text{OH})_2$, kde R^2 má v nároku 1 uvedený význam, přípravu sloučeniny obecného vzorce X



kde R^2 má v nároku 1 uvedený význam, ze sloučeniny obecného vzorce XI,

přípravu sloučeniny obecného vzorce IX podle nároku 14 ze sloučeniny obecného vzorce X a z $\text{R}^1-\text{O}-\text{Y}-\text{NH}_2$, kde Y a R^1 mají v nároku 1 uvedený význam,

přípravu sloučeniny obecného vzorce $\text{NH}_2-\text{Y}-\text{O}-\text{R}^1$, identickou se sloučeninou obecného vzorce XIII



kde znamená m číslo 1, 2 nebo 3 a R^1 má v nároku 1 uvedený význam, ze sloučeniny obecného vzorce XIV



kde znamená m číslo 1, 2 nebo 3 a R¹ má v nároku 1 uvedený význam,

přípravu sloučeniny obecného vzorce XIV ze sloučeniny obecného vzorce XV



kde znamená m číslo 1, 2 nebo 3.

16. Způsob přípravy farmaceutického prostředku v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podle nároku 1 až 7 převádí na vhodnou dávkovací formu se vhodným nosičem.

17. Léčivo v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 až 7.

18. Použití sloučeniny podle nároku 1 až 7 pro výrobu léčiva k ošetřování nemocí centrálního nervového systému, zvláště mentálních poruch typu schizofrenie a pro ošetřování psychotických stavů úzkosti.