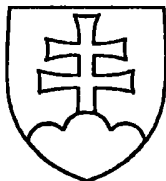


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

757-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/445
A 61 K 31/505

(22) Dátum podania: 21.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2065/91
(32) Dátum priority: 23.12.91
(33) Krajina priority: DK
(43) Dátum zverejnenia: 12.04.95
(86) Číslo PCT: PCT/DK92/00390, 21.12.92

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

(72) Pôvodca vynálezu: Perregaard Jens Kristian, Jaegerspris, DK;
Skarsfeldt Torben, Brøndby Strand, DK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Arylindolové deriváty

(57) Anotácia:

Opísané sú 6- a/alebo 2-substituované 1-arylindolové deriváty všeobecného vzorca (1), kde Ar je ľubovoľne substituovaná fenylová alebo heteroaromatická skupina; X a X' sú vodík, halogén, alkyl, alkoxy, hydroxy, alkyltio, alkylsulfonyl, alkyl-, dialkylamino-, kyano, trifluórmetyl alebo trifluórmetyltio skupina; alebo X a X' spolu tvoria 5 až 7 členný karbocyklický kruh; R¹ je vodík alebo nižší alkyl, v prípade, že X je vodík alebo fluór, potom R¹ nie je vodík; Y je dusík alebo uhlík; R je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl alebo cykloalkylmetyl alebo substituent vzorca (1a) alebo (1b), kde n je 2 až 6; W je kyslík alebo síra; U je dusík alebo uhlík; Z je -(CH₂)_m-, -CH=CH-, -COOH₂-, -CSCH₂- alebo 1, 2-fenylén; V je kyslík, síra, CH₂ alebo NR²; V¹ je -O-R⁴, -S-R⁴, -CHR⁴R⁵ alebo -nR⁴R⁵; a R³, R⁴ a R⁵ sú vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl alebo cykloalkylmetyl. Arylindolové deriváty sa používajú na výrobu farmaceutických prípravkov na liečenie psychóz u ľudí.

Farmaceutický prostriedok

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia určitých 6- a/alebo 2-substituovaných 1-arylindolových derivátov alebo ich solí, alebo ich prodrog.

Doterajší stav techniky

Tlmenie nadbytočnej aktivity dopamínu (DA) používaním blokovacích liekov receptorov DA je dnes najdôležitejším princípom liečby schizofrénie, presnejšie jej pozitívnych príznakov. Predpokladá sa, že "klasické neuroleptiká" ako sú haloperidol, cis(Z)-flupentixol a chlórpromazín, vyvolávajú antipsychotický efekt cez blokádu DA receptorov. Farmakologicky tieto zlúčeniny antagonizujú stereotypy vyvolávané dopamínergickými zlúčeninami (t.j. metylfenydátom, apomorfínom, amfetamínom) u myši a potkanov a spomaľujú pergolidmi vyvolané listeriotické správanie sa potkanov s jednostrannými 6-OHDA léziami. Nanešťastie, pri dlhodobej liečbe týmito neuroleptikami sa vyskytujú vážne extrapyramidálne bočné efekty (EPS) (dystónia, akatízia a parkinsonizmus) a tieto spôsobujú vážne problémy. EPS sú ťažko liečiteľné a neúspešná liečba vedie často k obmedzenej pružnosti pri podávaní liekov. Niektoré z týchto neurologických bočných efektov, ktoré obvykle spôsobujú mimovoľné poruchy pohybu, sú prirovnávané k náchylnosti liekov vyvolávať katalepsi u potkanov (Arnt. a kol., Neuropharmacology, 1981, 20, 1331 až 1334).

Niekoľko zlúčení, ktoré nevyvolávajú EPS a sú efektívne pri liečbe schizofrenických porúch, sú označované ako "atypické neuroleptiká". Takýmto liekom je Clozapín. Clozapín je účinné antipsychotikum pre človeka, avšak v dôsledku rizika liekom vyvolanej agranulocytózy sa vyžaduje pravidelné sledovanie krvných parametrov a jeho

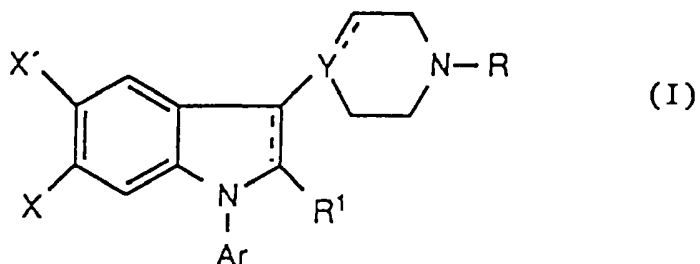
používanie je preto drahé a obmedzené. Farmakologický clozapín nevyvoláva u potkanov žiadnu katalepsiю, ani nespomaľuje stereotypy vyvolávané dopamínergickými zlúčeninami u hlodavcov. V štúdiách zvierat Clozapín blokuje centrálnе cholinergické, serotonergické a noradrenergické receptory.

V posledných rokoch sa v niekoľkých správach predpokladalo, že spomaľovanie spontánnej aktivity DA neurónov vo *ventral tegmental* oblasti (VTA) potkanieho mozgu po opakovanej liečbe liekom indikuje antipsychotický potenciál tohto lieku, zatiaľ čo spomaľovanie aktivity v *substantia nigra pars compacta* (SNC) by mohlo prispievať k vzniku EPS. "Klasické neuroleptiká" sú aktívne v oboch oblastiach v rovnakom rozsahu dávky, zatiaľ čo "atypické neuroleptiká" inaktivujú hlavne DA neuróny vo VTA. Ukázalo sa, že clozapín je aktívny len vo VTA (Bunney and Grace, Life Science, 1978, 25, 1715 až 1725, White and Wang, Science, 1983, 221, 1054 až 1057, Chiodo and Bunney, J. Neuroscience, 1985, 5, 2539 až 2544, Skarsfeldt, Life Science, 1988, 42, 1037 až 1044).

Americký patent číslo 4 710 500, zodpovedajúci európskemu patentu číslo 0200322 opisuje triedu 5-substituovaných 1-aryl-3-piperidinylových, 1-aryl-3-(1,2,3,6-tetrahydropiperidinylových)- alebo 1-aryl-3-piperazinyndolových derivátov, majúcich potenciu antagonistickej aktivity 5-HT₂ a veľká z nich má aj potenciu antagonistickej aktivity DA D₂ *in vivo*. Predtým u jednej zo známych zlúčenín z uvedeného patentu, sertindolu, 5-chlór-1-(4-fluórfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]1H-indolu, ktorý je antagonistom 5-HT₂ v podstate bez DA D₂-antagonistickej aktivity *in vivo*, bolo prekvapivo zistené spomaľovanie spomaľovania DA neurónov vo VTA mozgu (porovnaj náš vlastný európsky patent EP-A1-0392959). Avšak zmienená publikácia patentu tiež ukázala, že ostatné veľmi blízke antagóny 5-HT₂ známe z amerického patentu číslo 4 710 500 nespomaľujú

spaľovanie DA neurónov.

Náša vlastná európska prihláška patentu číslo 916010055.5, publikovaná ako EP-A2-0465398 opisuje triedu 6- substituovaného a/alebo 2-alkyl substituovaného indolu a 2,3- dihydroindolových derivátov všeobecného vzorca I:



kde

Ar je fenyl, fenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými z halogénov, nižších alkylov, nižších alkoxy, hydroxy, trifluórmetyl a kyánov, alebo z heteroaromatickej skupiny zvolenej z 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-oxazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl alebo 4-pyridylových reťazcov;

prerušované čiary indikujú možné väzby;

X je vodík, halogén, nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, nižší alkyltio, nižší alkylsulfonyl, nižší alkyl- alebo dialkylamino, trifluórometyl, alebo trifluórometyltio;

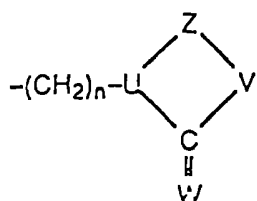
X je substituent vybraný z horeuvedených X-substituentov; alebo

X a X sú spojené a tvoria 5 až 7 členný karbocyklický kruh;

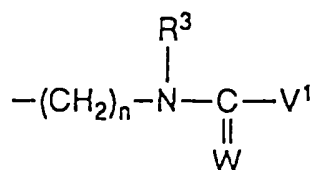
R¹ je vodík, nižší alkyl alebo nižší alkyl substituovaný s jednou alebo dvoma hydroxy skupinami, v prípade že X je vodík alebo fluór, potom R¹ nie je vodík;

Y je dusík, alebo uhlík, v prípade že prerušovaná čiara vychádzajúca z Y indikuje väzbu, potom je Y uhlík;

R je vodík alebo nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkyl alebo cykloalkylmetyl, kde každá skupina môže byť substituovaná jednou alebo dvoma hydroxyskupinami, kde ktorákoľvek prítomná hydroxyskupina môže byť esterifikovaná alifatickou karboxylovou kyselinou majúcou od 2 do 24 uhlíkových atómov vrátane, alebo R je substituent vzorca 1a alebo 1b:



1a.



1b.

kde

n je celé číslo od 2 do 6 včítane;

W je kyslík alebo síra;

U je dusík, alebo uhlík;

Z môže byť $-(\text{CH}_2)_m-$ kde m je 2 alebo 3, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CSCH}_2-$, 1,2-fenylén alebo 1,2-fenylén substituovaný halogénom, alebo trifluórmetylom;

V môže byť kyslík, síra, CH_2 a NR^2 , kde R^2 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmetylová skupina, nižší alkyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami a nižší alkenyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami; a

V^1 je $-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{R}^4$, CHR^4R^5 alebo $-\text{NR}^4\text{R}^5$,

R^3 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl a cykloalkylmetylová skupina, nižší alkyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami a nižší alkenyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami a

R^4 a R^5 sú nezávisle zvolené z R^3 substituentov.

Vo farmakologických testoch bola u zmienených zlúčenín zistená ich vysoká účinnosť ako 5-TH₂ antagonistov majúcich dlhotrvajúce účinky a preto boli prehlásené za užitočné pri liečení úzkostí, depresii, porúch spánku, migrén, negatív-

nych príznakov schizofrénie a Parkinsonovej choroby. A navyše bolo zistené, že im chýba afinita na dopamínové receptory a že sú v podstate neaktívne vzhľadom k akútnej antagonistickej aktivite DA *in vivo*. Použitými testami boli:

a) Spomaľovanie viazania sa ^3H -ketanserínu na receptory 5-HT_2 vo vonkajšom obale (kortexe) potkanov *in vitro*, čo je test na afinitu liekov k receptorom 5-HT_2 *in vitro*.

b) Quipazínový antagonizmus, čo je test antagonistického efektu 5-HT_2 *in vivo* na základe testovania schopnosti liekov spomaľovať quipazínom vyvolané nervozity hlavy u potkanov.

c) Spomaľovanie väzieb ^3H -spiperónu na DA D_2 receptory v corpus striatum u potkanov *in vitro*, čo je test na afinitu liekov na DA D_2 receptory *in vitro*.

d) Antagonizmus pergolidom vyvolaného kruhového správania sa u potkanov s jednostrannými 6-OHDA léziami, čo je extrémne citlivý test akútneho centrálného DA antagonistického efektu *in vivo*.

Takže v dôsledku faktu, že je známe, že afinity anti-psychotických liekov na 5-HT_2 receptory nesúvisia s efektmi na pozitívne príznaky schizofrénie (Peroutka, S.J. a Snyder, S.H.: Vzťah efektov neuroleptických liekov na mogový dopamín, serotonin, alfa-adrenergické a histamínové receptory na klinické možnosti, Am. J. Psychiatry, 1980, 137, 1518 až 1522), kde sa verí že tieto sú bez antipsychotických efektov.

Podstata vynálezu

V súčasnosti sa s prekvapením zistilo, že 6- substituované a/alebo 2-alkyl substituované indolové a 2,3- dihydroindolové deriváty horeuvedeného vzorca I spomaľujú spaľovanie DA neurónov vo VTA u potkanov.

Podľa toho, prezentovaný vynález zabezpečuje využívanie zlúčeniny majúcej horedefinovaný všeobecný vzorec, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej kyselinovej soli, na výrobu farmaceutických zlúčenín na liečbu psychóz u človeka.

Používanie stereoizomérov a liekov z 6- substituovaných alebo 2- alkyl substituovaných 2,3- dihydroindolových derivátov vzorca I tiež spadá do rozsahu tohto vynálezu.

V súvislosti s definovaním vzorca I, podľa tohto vynálezu výrazy nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkyltio a nižší alkylsulfonfyl predstavujú skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúce jeden až štyri atómy uhlíka vrátane. Príkladom takýchto skupín sú metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-propyl, metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy, metyltio, etyltio, 1-propyltio, 2-propyltio, metylsulfonfyl, etylsulfonfyl a podobne. Výraz nižší alkenyl označuje také skupiny, ktoré majú od 2 do 4 atómov uhlíku vrátane.

Cykloalkyl je skupina, tvorená 3 až 8 atómami uhlíka a halogén znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód.

Psychózy ktoré sa majú liečiť sú psychózami v spojení so schizofréniou (pozitívnymi príznakmi schizofrénie) a ostatnými psychózami a príbuznými chorobami, ako sú mánia, atď.

Efektívna denná dávka látky podľa tohto vynálezu, alebo jej farmaceuticky akceptovateľnej soli, je od 0,01 do 10,0 mg/kg. Táto denná dávka sa dávkuje naraz, alebo v dvoch poddávkach a podľa toho sú aj jednotkové dávky tejto zlúčeniny, alebo jej soli od 0.10 do 200 mg.

Zlúčenina podľa tohto vynálezu sa môže používať vo forme na podávanie orálnej alebo parenterálnej, napríklad vo forme tabliet, kapsúl, prášku, sirupov alebo roztokov pre

injekcie.

Výhodnými zlúčeninami používanými podľa tohto vynálezu sú:

6-chlóro-1-(4-fluórofenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinón-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, Zlúčenina 1, a
6-chlóro-1-(4-fluórofenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinón-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, Zlúčenina 2,
5-chlóro-1-(4-fluórofenyl)-2-metyl-3-[1-[2-(2-imidazolidinón-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, Zlúčenina 3.

Ako vyplýva z testov na spomaľovanie pergolidom vyvolaných rotácií u potkanov s jednostrannými 6-OHDA léziami v predchádzajúcom patente EP-A2-0465398, zlúčeniny používané v tomto vynáleze nevykazujú akútnu antidopamínergickú aktivitu *in vivo* a ako ukazuje ³H-spiperónový test väzieb, tieto nemajú v podstate žiadnu afinitu na dopamínové receptory *in vitro*. Z tohto dôvodu je zrejmé, že tieto budú aj bez anti-psychotických efektov.

Avšak neočakávane bolo zistené elektrofyzologickým meraním a tým, že majú antipsychotický potenciál, že spomaľujú spaľovanie spontánne aktívnych DA neurónov vo VTA mozgu po opakovanom liečení.

Bolo zistené, že tieto zlúčeniny selektívne a parciálne spomaľujú spaľovanie DA neurónov vo VTA v podstate bez spomaľovania spaľovania DA neurónov v oblasti SNC. Pretože spomaľovací efekt v oblasti SNC indikuje neurologické bočné efekty je zrejmé, že tieto zlúčeniny sú v podstate bez takýchto vedľajších efektov. Ukázalo sa, že tieto zlúčeniny sú veľmi slubnými liekmi na liečbu psychóz t.j. pozitívnych príznakov schizofrénie a ostatných psychóz.

Ako už bolo skôr spomenuté a uvedené v našom predchádzajúcom EP-A2-0465398, tieto zlúčeniny používané v tomto

vynáleze majú potenciálnu centrálnu 5-TH₂ antagonistickú aktivitu. Pretože takáto aktivita je indikatívna okrem iného, pre efekt negatívnych príznakov schizofrénie a na kvalitu spánku, zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú ďalšie výhody pri zmierňovaní alebo utlmovaní negatívnych príznakov schizofrénie a/alebo na zlepšovanie spánku u schizofrenického pacienta. Takéto efekty sú v súvislosti s antipsychotickou liečbou vysoko žiadúce.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť syntetizované metódami podľa predchádzajúceho vynálezu EP-A2-0465398, kde sú uvedené aj špecifické zlúčeniny vzorca I.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli kyselín sú pripravované reakciou s netoxickými organickými alebo anorganickými kyselinami v kvapalných s vodou miešateľných rozpúšťadlách ako sú acetón alebo etanol a následnou izoláciou soli zahusťovaním, chladením, alebo reakciou s prebytkom kyseliny v kvapalnom s vodou nemiešateľnom rozpúšťadle ako sú etyléter alebo chloroform, s priamou separáciou požadovanej soli.

Príkladom organických solí sú s kyselinami maleínovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, embonikovou, jantárovou, oxálovou, bis metylén-salicylovou, metánsulfónovou, etándi-sulfónovou, octovou, propiónovou, tartarovou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, aspartovou, stearovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, p-amíno-benzoovou, glutamínovou, benzén sulfónovou teofilínacetátovou, rovnako ako s 8-haloteofylínmi, napríklad 8-brómo-teofylín. Príkladom takýchto solí anorganických kyselín sú soli s kyselinou chlór vodíkovou, bróm vodíkovou, sírovou, sulfamínovou, fosforečnou a dusičnou. Samozrejme že tieto soli môžu byť tiež pripravované klasickou metódou dvojitého rozkladu príslušných solí, ktorá je v tejto oblasti dobre známa.

Ďalej pri tomto vynáleze sú ilustrované príklady s referenciami na výkresy.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 znázorňuje spomaľovací efekt zlúčeniny 1 podľa vynálezu na spaľovanie neurónov vo VTA prípadne SNC oblastiach mozgu.

Obrázok 2 znázorňuje spomaľovací efekt zlúčeniny 2 podľa vynálezu na spaľovanie neurónov vo VTA prípadne SNC oblastiach mozgu.

Obrázok 3 znázorňuje spomaľovací efekt referenčnej zlúčeniny haloperidolu na spaľovanie neurónov vo VTA prípadne SNC oblastiach mozgu.

Obrázok 4 znázorňuje spomaľovací efekt referenčnej zlúčeniny clozapínu na spaľovanie neurónov vo VTA prípadne SNC oblastiach mozgu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Farmakologické testy

Zlúčeniny používané v tomto vynáleze boli testované podľa spoľahlivých a dobre známych metód takto:

Spomaľovanie spaľovania buniek DA v oblastiach VTA a SNC

Tento testovací model sa používa na skúmanie efektov na spontánne aktívne DA neuróny vo VTA a SNC po opakovanom orálnom podávaní. Spomaľovanie množstva aktívnych DA neurónov vo VTA indikuje antipsychotický efekt zlúčeniny, zatiaľ čo spomaľovanie množstva aktívnych DA neurónov v SNC indikuje vývoj neurologických bočných efektov.

Ďalšie informácie viď Skarsfeldt, T.: Eur. J. Pharmacol. 145, 239-243 (1988), tieto informácie sú tu obsiahnuté ako referencie.

Boli použité potkany o hmotnosti 250 g na začiatku experimentu. Po 21 dňoch orálneho podávania testovanej zlúčeniny dostali potkany anestézu a boli vložené do stereotaxického prístroja. Bolo použitých niekoľko skupín potkanov, ktorým boli podávané rôzne dávky testovanej zlúčeniny. Do lebky im bol vyvrtaný otvor (3x3 mm). Záznam aktivity DA neurónov sa robil pomocou jednoválcovej sklenenej elektródy. Urobilo sa osem vnorení elektród cez VTA, prípadne SNC. Údaje z týchto testov tvorili počty neurónov, ktoré mohli byť považované za približne rozložené podľa Poissona. Tieto údaje sa vyjadrovali ako percento aktívnych DA neurónov z počtu aktívnych neurónov u neošetrovaných zvierat. Výsledky sú uvedené na obrázkoch 1 a 2. Okrem toho, zlúčenina 3 spomaľovala spaľovanie vo VTA o 19 % a v SNC o 9 % pri dávke 2,2 $\mu\text{mol/kg}$ a o 22 % vo VTA a o 3 % v SNC pri dávke 4,4 $\mu\text{mol/kg}$.

Na porovnávacie účely boli do testu zaradené známe substancie clozapín a haloperidol. Výsledky pre tieto známe substancie sú uvedené na obrázkoch 3, prípadne 4.

Výsledky

Podľa predchádzajúceho vynálezu EP-A2-0465398, indolové a 2,3- dichórindolové deriváty použité podľa tohto vynálezu sa vo všeobecnosti značne viažu na 5-TH₂ receptory s nanomolárnymi afinitami (³H-kentaserínový test väzby), zatiaľ čo v podstate nemajú žiadnu afinitu ku DA D₂ receptorom (test väzby pomocou ³H-spiperónu). Test quipazínového spomaľovania ukázal, že prezentované indolové zlúčeniny majú značný centrálny 5-TH₂ antagonizmus *in vivo* s dobrou orálnou biodostupnosťou a dlhým trvaním akcie. Navyše bolo zistené, že tieto zlúčeniny nemajú žiadnu centrálnu antidopaminergickú aktivitu *in vivo* pri meraní spomaľovania pergolidom vyvolaných rotácií u potkanov s jednostrannými 6-OHDA léziami, ktorý test je extrémne citlivý na DA D₂ antagonistickú aktivitu *in vivo* (Arnt and Hyttel, Neural. Transm., 1986, 67, 225-240).

Test na spomaľovanie spaľovania DA neurónov vo VTA a SNC ukázal, že zlúčeniny použité v tomto vynáleze spomaľujú spaľovanie vo VTA. Ako vidno z obrázkov 1 a 2 a údajov pre zlúčeninu 3, testované zlúčeniny v príslušných dávkach spôsobili čiastočné spomalenie vo VTA, zatiaľ čo v podstate nevykazovali aktivitu v SNC. Z obrázkov 3 a 4 vidno, že haloperidol spomaľuje toto spaľovanie rovnako v oboch oblastiach, zatiaľ čo clozapín, podobne ako zlúčeniny podľa vynálezu, spomaľujú toto spaľovanie parciálne a selektívne vo VTA, i keď je aktívny len vo vysokých dávkach.

Príklady zloženia prípravkov

Typickými príkladmi zloženia prípravkov vyrobených podľa tohto vynálezu sú nasledovné:

- 1) Tablety obsahujúce 0,5 mg zlúčeniny 1, kalkulované ako voľná báza:

Zlúčenina 1	0,5 mg
Laktóza	18 mg
Zemiakový škrob	27 mg
Sacharóza	58 mg
Sorbitol	3 mg
Talcum	5 mg
Želatína	2 mg
Povidón	1 mg
Magnézium stearát	0.5 mg

- 2) Tablety obsahujúce 5,0 mg zlúčeniny 1, kalkulované ako voľná báza

Zlúčenina 1	5 mg
Laktóza	16 mg
Zemiakový škrob	45 mg
Sacharóza	106 mg
Sorbitol	6 mg

Talcum	9 mg
Želatína	4 mg
Povidón	3 mg
Magnézium stearát	0.6 mg

3) Sirup s obsahom na mililiter:

Zlúčenina 2	10.0 mg
Sorbitol	500 mg
Tragacanth	7 mg
Glycerol	50 mg
Metyl-parabén	1 mg
Propyl-parabén	0.1 mg
Etanol	0.005 ml
Voda	do 1 ml

4) Roztok pre injekcie s obsahom na mililiter:

Zlúčenina 2	20.0 mg
Kyselina octová	17.9 mg
Sterilná voda	do 1 ml

5) Roztok pre injekcie s obsahom na mililiter:

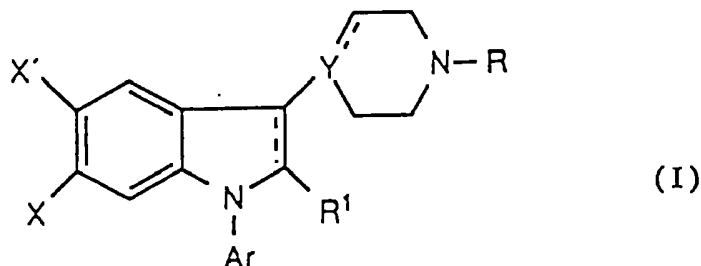
Zlúčenina 1	50.0 mg
Sorbitol	42.9 mg
Kyselina octová	0.63 mg
Hydroxid sodný	22 mg
Sterilná voda	do 1 ml

Môžu sa použiť akékoľvek iné farmaceutické tabletovacie pomocné látky za predpokladu, že budú kompatibilné s aktívnou zložkou a ďalšie zloženia a dávkovacie formy môžu byť podobné tým, ktoré sa v súčasnosti používajú pre neuroleptiká, ako napríklad clopenthixol, flupentixol, alebo flufenazín.

Taktiež kombinácie týchto zlúčenín, rovnako ako ich netoxických solí kyselín s ostatnými aktívnymi zložkami, hlavne s ostatnými neuroleptikami, thymoleptikami, trankvilitátormi, analgetikami a podobne, spadajú do rozsahu tohto vý-
nálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie 6- a/alebo 2-sústituovaného 1- arylindolového derivátu všeobecného vzorca I:



kde Ar je fenyl, fenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, hydroxy, trifluórmetyl a kyán alebo z heteroaromatickej skupiny vybranej z 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-oxazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, alebo 4-pyridylových reťazcov;

prerušované čiary indikujú možné väzby;

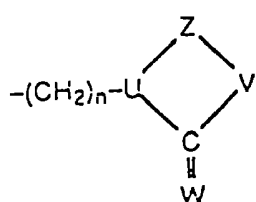
X je vodík, halogén, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, hydroxy, C₁-C₄-alkyltio, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-alkyl- alebo di(C₁-C₄)-alkylamino, kyano, trifluórometyl, alebo trifluórmetyltio;

X je substituent vybraný z horeuvedených X-substituentov; alebo X a X sú spojené a tvoria 5 až 7 členný karbocyklický kruh;

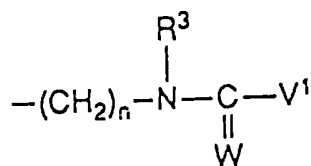
R¹ je vodík, C₁-C₄-alkyl alebo C₁-C₄-alkyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxy skupinami, v prípade že X je vodík alebo fluór, potom R¹ nie je vodík;

Y je dusík, alebo uhlík, v prípade že prerušovaná čiara vychádzajúca z Y indikuje väzbu, potom je Y uhlík;

R je vodík, alebo C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkenyl, cykloalkyl alebo cykloalkylmetyl, kde každá skupina môže byť nahradená jednou alebo dvoma hydroxyskupinami, kde ktorákoľvek prítomná hydroxyskupina môže byť esterifikovaná alifatickou karboxylovou kyselinou majúcou od 2 do 24 uhlíkových atómov vrátane, alebo R je substituent vzorca 1a, alebo 1b:



1a.



1b.

kde n je celé číslo od 2 do 6 vrátane;

V je kyslík alebo síra;

U je dusík, alebo uhlík;

Z môže byť vybraté z $-(CH_2)_m-$ kde m je 2 alebo 3, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CSCH_2-$, 1,2-fenylén, alebo 1,2-fenylén substituovaný halogénom, alebo trifluórmetylom;

V je vybraté zo skupiny kyslík, síra, CH_2 a NR^2 , kde R^2 je vodík, C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmetylová skupina, C_1 - C_4 -alkyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami a C_2 - C_4 -alkenyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami; a

V^1 je $-O-R^4$, $-S-R^4$, $-CHR^4R^5$, alebo $-NR^4R^5$

R^3 je vodík, C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmetylová skupina, C_1 - C_4 -alkyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami a C_2 - C_4 -alkenyl substituovaný jednou alebo dvoma hydroxyskupinami; a

R^4 a R^5 sú nezávisle vybraté zo substituentov R^3 .

alebo jej farmaceuticky prijateľných adičných solí kyselín alebo ich prodrog na výrobu farmaceutických prípravkov na liečenie psychóz u ľudí.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že použitá zlúčenina je vybratá zo skupiny:

6-chlór-1-(4-fluórfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinón-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,

6-chlór-1-(4-fluórfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinón-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, a

5-chlór-1-(4-fluórfenyl)-2-metyl-3-[1-[2-(2-imidazolidinón-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol.

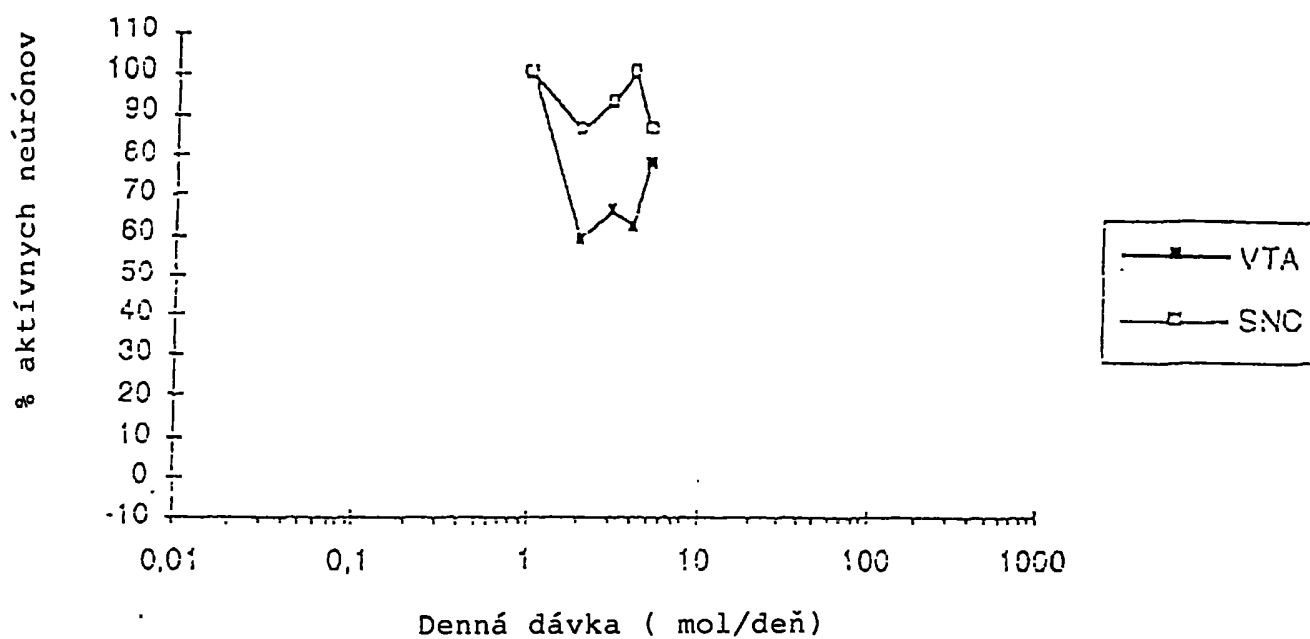
3. Spôsob liečenia psychóz u ľudí tvoriaca podávanie terapeuticky efektívneho množstva 6- a/alebo 2- substituovaného 1-arylindolového derivátu všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli kyseliny alebo jeho prodrogy pacientovi, ktorý to potrebuje.

4. Spôsob liečenia psychóz u ľudí zahrňujúci podávanie terapeuticky efektívneho množstva 6- a/alebo 2- substituovaného 1-arylindolového derivátu podľa nároku 2, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli kyseliny alebo jeho prodrogy pacientovi, ktorý to potrebuje.

1/2

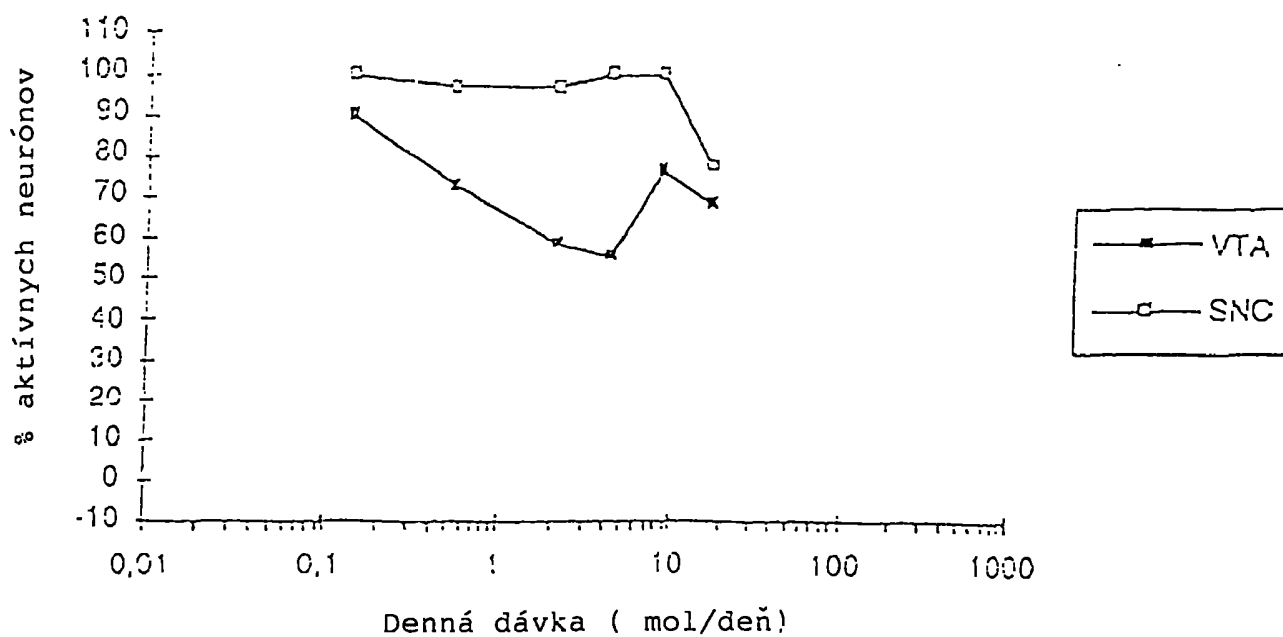
Obr. 1

Zlúčenina 1



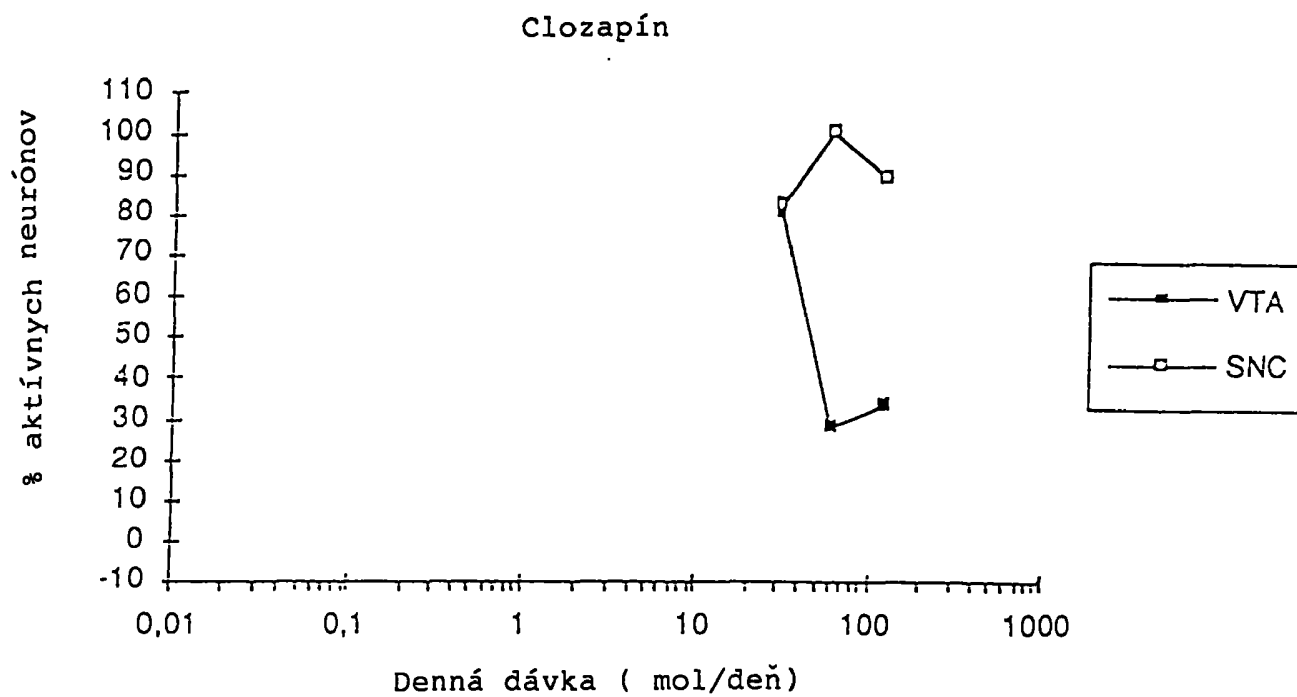
Obr. 2

Zlúčenina 2



2/2

Obr. 3



Obr. 4

