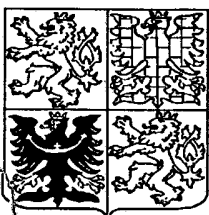


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.01.93

(32) 23.01.92

(31) 92/84

(33) DK

(40) 12.04.95

(21) 1764-94

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/41

A 61 K 31/40

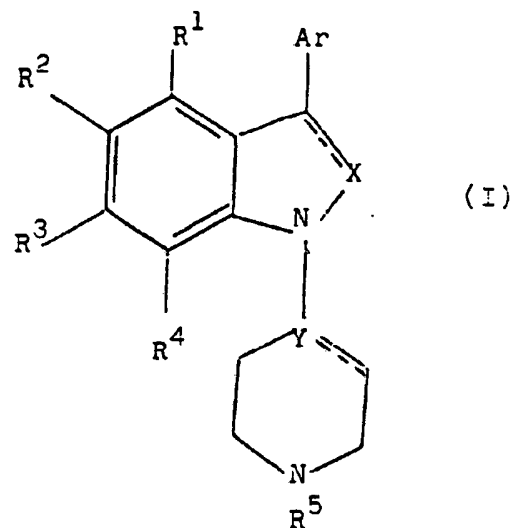
A 61 K 31/54

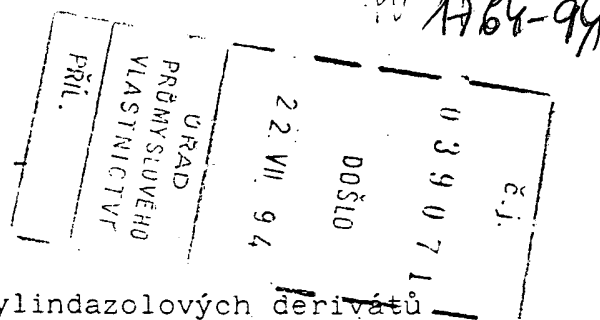
(71) H. LUNDBECK A/S, Copenhagen-Valby, DK;

(72) Andersen Kim, Rodovre, DK;
Skarsfeldt Torben, Brøndby Strand, DK;

(54) Použití 3-arylindolových a 3-arylindazolových
derivátů k výrobě farmaceutických prostředků
pro léčení psychóz

(57) Řešení se týká použití 3-arylindolových nebo 3-arylindazo-
lových derivátů obecného vzorce I, v němž jednotlivé
symboly mají význam, uvedený v nároku 1, jakož i farmace-
utického hlediska přijatelných adičních solí těchto látek s
kyselinami nebo jejich prekurzorů k výrobě farmace-
utických prostředků pro léčení psychóz, zvláště schizofre-
nie a příbuzných poruch, například manie a podobně.





Použití 3-arylindolových a 3-arylindazolových derivátů k výrobě farmaceutických prostředků pro léčení psychóz

Oblast techniky

Vynález se týká použití některých 3-arylindolových a 3-arylindazolových derivátů a jejich solí pro výrobu farmaceutických prostředků, určených pro léčbu psychóz u lidí.

Dosavadní stav techniky

Tlumení příliš vysoké aktivity dopaminu DA použitím látek, blokujících receptory DA je v dnešní době nejdůležitějším principem při léčbě schizofrenie a zvláště jejích pozitivních příznaků. Klasická neuroleptika, jako haloperidol, cis(Z)-flupentixol nebo chlorpromazin vyvolávají antipsychotický účinek patrně bloádou receptoru DA. Z farmakologického hlediska antagonizují tyto látky stereotypní reakce, vyvolávané dopaminergními sloučeninami, jako methylphenidátem, apomorfínem nebo amfetaminem u myši nebo krysa a rovněž působí inhibicí zvláštního chování, které je možno vyvolat perolidem u krysa s jednostranným poškozením 6-OHDA. Naneštěstí se při dlouhodobém léčení těmito neuroleptiky velmi často vyskytují závažné extrapyramidální vedlejší účinky EPS jako dystonie, akathisie a parkinsonismus, které jsou z klinického hlediska velmi závažné. Tyto vedlejší účinky EPS jsou velmi nesnadno léčitelné a nemocný proto často odmítá léčení. Některé z těchto neurologických vedlejších účinků, které obvykle zahrnují pohybové poruchy, nezávislé na vůli, jsou v korelaci se schopností uvedených látek vyvolat katalepsii u krysa, jak bylo popsáno v publikaci Arnt a další, Neuropharmacology, 1981, 20, 1331 - 1334.

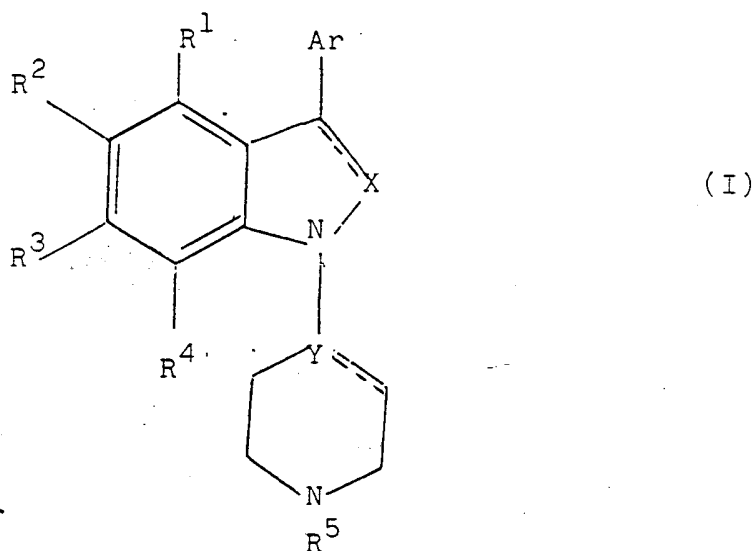
Několik málo sloučenin, které nevyvolávají EPS a jsou rovněž účinné při léčení schizofrenických poruch se označuje jako "atypická neuroleptika". Jednou z těchto látek je Clozapin, který je účinnou antipsychotickou látkou u člověka, avšak vzhledem k riziku vzniku agranulocytosy je nutno pravidelně sledovat krevní obraz a léčení je proto nákladné a omezené. Z farmakologického hlediska tato látka nevyvolává u krys katalepsii ani nepůsobí inhibici stereotypie, vyvolané dopaminergními sloučeninami u hlodavců. Při pokusech na zvířatech působí tato látka inhibici centrálních cholinergních, serotonergních a noradrenergních receptorů.

V posledních letech se počínají vyskytovat zprávy, že inhibice spontánní aktivity neuronů DA ve ventrální tegmentální oblasti VTA v mozku krys po opakovaném podávání účinné látky může být ukazatelem antipsychotického potenciálu této látky, kdežto inhibice aktivity v substantia nigra pars compacta SNC je ukazatelem vývoje EPS. "Klasická neuroleptika" jsou účinná v obou uvedených oblastech ve stejném rozmezí dávek, kdežto "atypická neuroleptika" způsobují převážně inaktivaci neuronů DA ve VTA. Ukázalo se, že Clozapin je účinný pouze v oblasti VTA podle Bunney a Grace, Life Science, 1978, 25, 1715 - 1725, White a Wang, Science, 1983, 221, 1054 - 1057, Chiodo a Bunney, J. Neuroscience, 1985, 5, 2539 - 2544, Skarsfeldt, Life Science, 1988, 42, 1937 - 1044.

V US patentovém spisu č. 4 710 500, který odpovídá evropskému patentovému spisu č. 200 322 se popisuje skupina případně 5-substituovaných 1-aryl-3-piperidinyl-, 1-aryl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)- nebo 1-aryl-3-piperazinylindolových derivátů se silným 5-HT₂- antagonistickým účinkem a mimoto má řada těchto látek ještě silný DA D₂-antagonistický účinek in vivo. Již dříve bylo neočekávaně zjištěno, že jedna ze sloučenin, popsanych v uvedeném patentovém spisu, sertindol,

tj. 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-/1-/2-(2-imidazolidinon-1-yl)-ethyl/-4-piperidyl/-1H-indol, který je 5-HT₂-antagonistou v podstatě bez DA D₂-antagonistického účinku in vivo způsobuje inhibici podráždění DA-neuronů v oblasti VTA v mozku, jak je rovněž popsáno v evropském patentovém spisu č. 392 959 (Lundbeck). Avšak uvedený patentový spis rovněž prokazuje, že další, velmi příbuzné látky, které jsou 5-HT₂-antagonisty a jsou popsány v US patentovém spisu č. 4 710 500 nemohou způsobit inhibici neuronů DA.

V současně projednávané evropské patentové přihlášce č. 91610058.9, zveřejněné pod č. EP 470 039 (Lundbeck) se popisuje skupina 3-arylindolových nebo 3-arylindazolových derivátů obecného vzorce I



kde

Ar znamená fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxykupina, trifluormethyl a kyanoskupina, nebo znamená Ar 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, nebo 4-pyridyl,

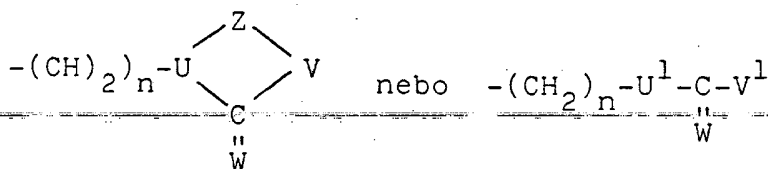
R^1 až R^4 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxyskupina, nitroskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfonyl, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, kyanoskupina, trifluormethyl a trifluormethylthioskupina,

přerušovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu, přičemž

- v případě, že přerušovaná čára, vycházející ze symbolu X, znamená dvojnou vazbu, znamená X atom dusíku nebo skupinu CR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethyl nebo nižší alkyl a v případě, že přerušovaná čára neznámá dvojnou vazbu, znamená X skupinu CH_2 ,

- v případě, že přerušovaná čára, vycházející ze symbolu Y, má odlišný význam od dvojně vazby, znamená Y atom dusíku nebo skupinu CH a v případě, že přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu, znamená Y atom uhlíku,

R^5 znamená atom vodíku, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, nižší alkyl nebo nižší alkenyl, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, nebo znamená R^5 některou ze skupin la a lb



(1a)

(1b)

kde

- n znamená celé číslo 2 až 6,
- W znamená atom kyslíku nebo síry,
- U znamená atom dusíku nebo skupinu CH,
- Z znamená skupinu $-(CH_2)_m$, v níž m znamená celé číslo 2 nebo 3 nebo znamená 1,2-fenyleneovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluormethylou skupinou, nebo skupinu $-CH=CH-$, $-COCH_2-$ nebo $-CSCH_2-$,
- V znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu CH_2 nebo NR^7 , v níž R^7 znamená atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami,
- U^1 znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu CH_2 nebo NR^8 , v níž R^8 znamená atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami a
- V^1 znamená skupinu NR^9R^{10} , OR^{11} , SR^{12} nebo $CR^{13}R^{14}R^{15}$, kde R^9 až R^{15} mají nezávisle význam, uvedený pro R^8 ,

za předpokladu, že R^5 má význam, odlišný od methylové skupiny v případě, že R^1 až R^4 znamenají atomy vodíku, X a Y znamenají skupinu $-CH_2-$ a Ar znamená fenyl.

V evropském patentovém spisu č. 470 039 jsou sloučeniny obecného vzorce I popsány jako látky se silným 5-HT₂-antagonistickým účinkem, s dlouhým trváním tohoto účinku při farmakologických zkouškách, byly tedy popsány jako látky, vhodné pro léčení úzkostných stavů, depresí, poruch spánku, migrény, negativních příznaků schizofrenie a Parkinsonovy choroby.

Mimoto bylo prokázáno, že uvedené látky nemají v podstatě žádnou afinitu k DA D_2 -receptorům in vitro a jsou v podstatě prosté akutního antagonistického účinku na dopamin in vivo. K průkazu byly použity následující zkoušky:

- a) inhibice vazby 3H -ketnaserinu na 5-HT $_2$ -receptory v mozkové kůře krys in vitro, jde o test na afinitu látek k těmto receptorům in vitro.
- b) Test na antagonismus proti Quipazinu, při němž se sleduje schopnost látek způsobit inhibici záškubu hlavy, vyvolaných Quipazinem u krys, jde o zkoušku na 5-HT $_2$ -antagonistický účinek in vivo.
- c) Inhibice vazby 3H -spiperonu na DA D_2 -receptory v corpus striatum krys in vitro, jde o zkoušku na afinitu látek k DA D_2 -receptorům in vitro.
- d) Test na antagonismus chování, které je vyvoláno pergolidem u krys, které mají jednostranné poškození 6-OHDA, jde o chůzi do kruhu a zkouška je velmi citlivá na sledování akutního centrálního antagonistického účinku DA in vivo.

Vzhledem k tomu, že je známo, že afinita antipsychotických látek pro 5-HT $_2$ -receptory není v souladu s účinkem těchto látek na pozitivní příznaky schizofrenie podle publikace Peroutka S. J. a Snyder S. H., Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency, Am. J. Psychiatry, 1980, 137, 1518- 1522 byly uvedené látky považovány za sloučeniny bez antipsychotických účinků.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že 3-arylindolové nebo 3-arylindazolové deriváty svrchu uvedeného obecného vzorce I způsobují inhibici aktivace DA-neuronů v oblasti VTA u krys.

Podstatu vynálezu tvoří použití 3-arylindolových a 3-arylindazolových derivátů obecného vzorce I nebo jejich adičních solí s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení psychóz u lidí.

Vynález zahrnuje také použití stereoisomerů a prekurzorů 3-arylindolových nebo 3-arylindazolových derivátů obecného vzorce I.

V průběhu popisu znamenají v obecném vzorci I pojmy nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthioskupina a nižší alkylsulfonylová skupina skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku. Příkladem těchto skupin mohou být methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-propyl, methoxyskupina, ethoxyskupina, 1-propoxyskupina, 2-propoxyskupina, methylthioskupina, ethylthioskupina, 1-propylthioskupina, 2-propylthioskupina, methylsulfonyl, ethylsulfonyl a podobně.

Nižší alkenyl znamená alkenylovou skupinu o 2 až 4 atomech uhlíku, například ethenyl, 1-propenyl, 2-butenyl a podobně.

Cykloalkyl je skupina s obsahem 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkyl je cykloalkyl, substituovaný nižším alkylem a atomem halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Skupiny $-\text{COCH}_2-$ a $-\text{CSCH}_2-$ ve významu Z mohou být zařazeny do kruhu struktury Ia v obou směrech.

Psychózy, které mohou být léčeny, jsou psychózy, související se schizofrenií a další psychózy a příbuzné poruchy (jako manie a podobně).

Účinná denní dávka sloučenin podle vynálezu nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska je 0,01 až 10,0 mg/kg. Denní dávka se podává v jedné nebo ve větším počtu dílčích dávek a v závislosti na tom se může jednotlivá dávka sloučeniny nebo její soli pohybovat v rozmezí 0,10 až 200 mg.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být podávány perorálně nebo parenterálně, například ve formě tablet, kapslí, prášků, sirupů nebo injekčních roztoků.

Výhodnými sloučeninami jsou následující látky:

3-(4-fluorfenyl)-5-methyl-1-/1-/2-/3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl/ethyl/-4-piperidyl/-1H-indol, sloučenina 1

3-(4-fluorfenyl)--1-/1-/2-(imidazolidin-2-on-1-yl)ethyl/-4-piperidyl/-5-methyl-1H-indol, sloučenina 2

3-(4-fluorfenyl)-1-/1-/2-(imidazolidin-2-on-1-yl)ethyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl/-5-trifluormethyl-1H-indol, sloučenina 3 a

1-/1-/2-(1,3-dimethyl-1-ureido)ethyl/-4-piperidyl/-5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol, sloučenina 4, teplota tání ve formě hydrochloridu je 255 až 257 °C.

Další příklady sloučenin obecného vzorce I, které je možno podle vynálezu použít lze nalézt v EP 470 039.

Jak bylo prokázáno při zkoušce na inhibici rotací, vyvolaných u krys s jednostranným poškozením 6-OHDA po podání pergolidu podle EP 470 039, nemají sloučeniny podle vynálezu akutní antidopaminergní účinnost in vivo a jak lze prokázat testem na vazbu 3H-spiperonu, nemají v podstatě žádnou afinitu k dopaminovým receptorům in vivo. Z těchto důvodů byly považovány až dosud za látky bez antipsychotického účinku.

Nyní však bylo neočekávaně prokázáno, že tyto látky mohou způsobit inhibici spontánně aktivních DA-neuronů v oblasti VTA mozku po opakovaném podávání, jak je možno měřit elektrofyziologicky, a mají proto antipsychotické účinky.

Bylo prokázáno, že uvedené látky mohou způsobit selektivní a parciální inhibici DA-neuronů v uvedené oblasti bez inhibice DA-neuronů v oblasti SNC. Vzhledem k tomu, že inhibiční účinek v oblasti SNC prokazuje neurologické vedlejší účinky, jsou uvedené látky v podstatě prosté vedlejších účinků uvedeného typu a mohly by tedy být velmi slibnými látkami pro léčení psychóz, zejména pozitivních příznaků schizofrenie a psychóz jiného původu.

Jak již bylo svrchu uvedeno a jak bylo prokázáno v EP 470 039, mají sloučeniny podle vynálezu silný centrální 5-HT₂ antagonistický účinek. Vzhledem k tomu, že tento účinek prokazuje mimo jiné účinek na schizofrenii a na kvalitu spánku, mají sloučeniny podle vynálezu tu další výhodu, že zmírňují negativní příznaky schizofrenie a zlepšují kvalitu spánku u schizofrenicky nemocných. V průběhu léčení psychóz jsou tyto účinky velmi cenné.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit způsobem, uvedeným v EP 470 039.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli uvedených látek s kyselinami je možno vytvořit reakcí s netoxickými organickými nebo anorganickými kyselinami v rozpouštědlech, mísitelných s vodou, jako jsou aceton nebo ethanol s následnou izolací soli zahuštěním roztoku a zchlazením nebo reakcí s přebytkem kyseliny v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, například ethyletheru nebo chloroformu, z těchto rozpouštědel se sůl přímo vysráží.

Příkladem vhodných organických solí jsou soli s kyselinou maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, embonovou, jantarovou, šťavelovou, bis-methylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofyllinocetovou, použitelné jsou také 8-halogenetheofylliny, například 8-bromtheofyllin. Příkladem anorganických solí mohou být soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfonovou, fosforečnou a dusičnou. Tyto soli je možno připravit také klasickými postupy, například podvojným rozkladem příslušných solí, jak je v oboru všeobecně známo.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady v souvislosti s příloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 až 4 je znázorněn inhibiční účinek sloučenin č. 1 až 4 na podráždění neuronů v oblasti VTA a SNC mozku. Sloučenina 1 byla použita ve formě oxalátu a sloučenina 4 ve formě hydrochloridu.

Na obr. 5 je znázorněn inhibiční účinek referenční sloučeniny clozapinu na podráždění neuronu v oblastech VTA a SNC mozku.

Na obr. 6 je znázorněn inhibiční účinek srovnávací sloučeniny haloperidolu na podráždění neuronů v oblasti VTA a SNC mozku.

Farmakologické zkoušky

Sloučeniny, použité podle vynálezu byly podrobeny běžným farmakologickým zkouškám.

Inhibice podráždění DA-neuronů v oblastech VTA a SNC

Tento model je užíván ke sledování účinku spontánně aktivních DA-neuronů v oblastech VTA a SNC po opakovaném perorálním podávání. Inhibice počtu aktivních DA-neuronů v oblasti VTA prokazuje antipsychotický účinek sloučeniny, kdežto inhibice aktivních DA-neuronů v oblasti SNC znamená pravděpodobnost vzniku neurologických vedlejších účinků.

Pro další informaci je možno odkázat na publikaci Skarsfeldt T., Eur. J. Pharmacol, 1988, 145, 239 - 243.

K pokusu byly použity krysy s hmotností 250 g na počátku pokusu. Zkoumaná látka byla podávána perorálně 21 dnů, pak byly krysy anestezizovány a upevněny do stereotaktického přístroje. Bylo použito několik skupin krys, podávány byly různé dávky zkoumaných látek. V lebce byl vyvrtán otvor 3 x 3 mm. Sledování aktivity DA-neuronů bylo prováděno skleněnou elektrodou. Elektroda byla zavedena na osm míst v oblasti VTA a SNC. Byly získány počty aktivních neuronů, které přibližně odpovídají Poissonovu rozložení. Získané údaje jsou uváděny v procentech aktivních DA-neuronů ve srovnání s aktivními

neurony neléčených zvířat. Získané výsledky jsou znázorněny na obr. 1 až 4.

Do testu byly pro srovnání zařazeny také známé látky clozapin a haloperidol. Výsledky pro tyto látky jsou uvedeny na obr. 5 a 6.

Výsledky

Jak již bylo popsáno v EP 470 039, jsou 3-arylindolové nebo 3-arylindazolové deriváty, použité podle vynálezu schopné se vázat na 5-HT₂-receptory s afinitou v oblasti nanomolu (test na vazbu ³H-ketanserinu) kdežto velmi nízká afinita byla prokázána pro DA D₂-receptory (test na vazbu ³H-spiperonu). Bylo prokázáno, že sloučeniny jsou silně 5-HT₂-antagonistické in vivo při dobré biologické dostupnosti při perorálním podání a při dlouhodobém účinku, jak bylo prokázáno testem na inhibici quipazinu. Mimoto bylo prokázáno, že uvedené látky nemají in vivo v podstatě žádný centrální antidopaminergní účinek při měření inhibice rotací u krys s jednostranným poškozením 6-OHDA po podání pergolidu, jde o nesmírně citlivou zkoušku na DA D₂-antagonistický účinek in vivo podle publikace Arnt J. a J. Hyttel, J. Neural, Transm., 1986, 67, 225 - 240.

Zkouška na inhibici aktivity DA-neuronů v oblastech VTA a SNC prokázala inhibici v oblasti VTA. Jak je zřejmé z obr. 1 až 4, způsobily uvedené látky inhibici v oblasti VTA, neměly však v podstatě žádný účinek na oblast SNC. Z obr. 5 a 6 je zřejmé, že haloperidol způsobuje inhibici v obou oblastech, kdežto clozapin stejně jako látky použité podle vynálezu způsobuje částečnou selektivní inhibici v oblasti VTA, přesto že je účinný pouze ve vysokých dávkách.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tablety s obsahem 0,5 mg sloučeniny 1, přepočet na volnou bazi

složka	množství v mg
sloučenina 1	0,5
laktosa	18
bramborový škrob	27
sacharosa	58
sorbitol	3
mastek	5
želatina	2
polyvinylpyrrolidon	1
stearan hořečnatý	0,5

Příklad 2

Tablety s obsahem 5,0 mg sloučeniny 4, přepočet na volnou bazi

složka	množství v mg
sloučenina 4	5,0
laktosa	16
bramborový škrob	45
sacharosa	106
sorbitol	6
mastek	9
želatina	4
polyvinylpyrrolidon	3
stearan hořečnatý	0,6

Příklad 3

Sirup

Sirup obsahuje v 1 ml výsledného produktu následující složky:

sloučenina 3	10,0 mg
sorbitol	500,0 mg
tragakanth	7,0 mg
glycerol	50,0 mg
methylypyraben	1,0 mg
propylparaben	0,1 mg
ethanol	0,005 ml
voda do	1,0 ml

Příklad 4

Roztok pro injekční podání

sloučenina 2	20,0 mg
kyselina octová	17,9 mg
sterilní voda do	1,0 ml

Příklad 5

Roztok pro injekční podání

sloučenina 1	50,0 mg
sorbitol	42,9 mg
kyselina octová	0,63mg
hydroxid sodný	22,0 mg
sterilní voda do	1,0 ml

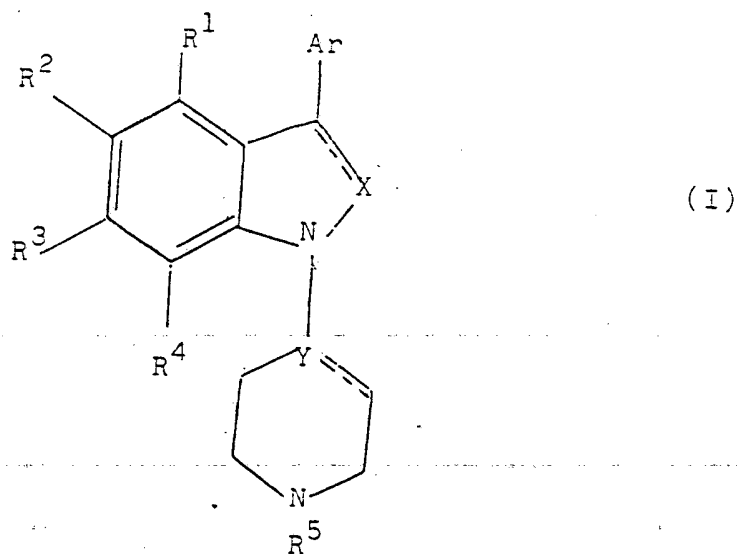
K výrobě farmaceutický prostředků je možno použít také jiné pomocné látky za předpokladu, že jsou kompatibilní s použitou účinnou složkou a je možno připravit také další farmaceutické prostředky a jiné lékové formy, podobné těm, jaké jsou v současné době užívány pro jiná neuroleptika, například pro clopenthixol, flupentixol nebo flufenazin.

Do rozsahu vynálezu spadají také kombinace uvedených látek a jejich netoxických adičních solí s kyselinami s dalšími účinnými složkami, zejména s jinými neuroleptiky, thymoleptiky, trankvilátory, analgetickými látkami a podobně.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití 3-arylindolových a 3-arylindazolových derivátů obecného vzorce I



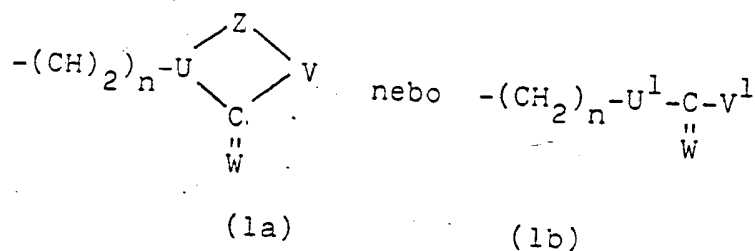
kde

Ar znamená fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxykupina, trifluormethyl a kyanoskupina, nebo znamená Ar 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, nebo 4-pyridyl,

R^1 až R^4 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxykupina, nitroskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfonfyl, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, kyanoskupina, trifluormethyl a trifluormethylthioskupina,

přerušovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu, přičemž

- v případě, že přerušovaná čára, vycházející ze symbolu X, znamená dvojnou vazbu, znamená X atom dusíku nebo skupinu CR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethyl nebo nižší alkyl a v případě, že přerušovaná čára neznámá dvojnou vazbu, znamená X skupinu CH_2 ,
 - v případě, že přerušovaná čára, vycházející ze symbolu Y, má odlišný význam od dvojně vazby, znamená Y atom dusíku nebo skupinu CH a v případě, že přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu, znamená Y atom uhlíku,
- R^5 znamená atom vodíku, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, nižší alkyl nebo nižší alkenyl, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, nebo znamená R^5 některou ze skupin 1a a 1b



kde

- n znamená celé číslo 2 až 6,
- W znamená atom kyslíku nebo síry,
- U znamená atom dusíku nebo skupinu CH ,
- Z znamená skupinu $-(CH_2)_m$, v níž m znamená celé číslo 2 nebo 3 nebo znamená 1,2-fenyleneovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou, nebo skupinu $-CH=CH-$, $-COCH_2-$ nebo $-CSCH_2-$,

V znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu CH_2 nebo NR^7 ,
v níž R^7 znamená atom vodíku, nižší alkyl, nižší alke-
nyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, popřípadě substi-
tuovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami,

U^1 znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu CH_2 nebo NR^8 ,
v níž R^8 znamená atom vodíku, nižší alkyl, nižší alke-
nyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, popřípadě substi-
tuovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami a

V^1 znamená skupinu NR^9R^{10} , CR^{11} , SR^{12} nebo $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}$,
kde R^9 až R^{15} mají nezávisle význam, uvedený pro R^8 ,

za předpokladu, že R^5 má význam, odlišný od methylové skupiny
v případě, že R^1 až R^4 znamenají atomy vodíku, X a Y znamena-
jí skupinu CH a Ar znamená fenyl,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných adičních
solí těchto látek s kyselinami nebo jejich prekursorů
pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení psychóz
u lidí.

2. Použití podle nároku 1, při němž jsou použitými
sloučeninami následující látky:

3-(4-fluorfenyl)-5-methyl-1-/1-/2-/3-/2-propyl)imidazolidin-
-2-on-1-yl/ethyl/-4-piperidyl/-1H-indol,

3-(4-fluorfenyl)-1-/1-/2-(imidazolidin-2-on-1-yl)ethyl/-4-
-piperidyl/-5-methyl-1H-indol,

3-(4-fluorfenyl)-1-/1-/2-(imidazolidin-2-on-1-yl)ethyl/-1,2,
3,6-tetrahydropyridin-4-yl/-5-trifluormethyl-1H-indol, a

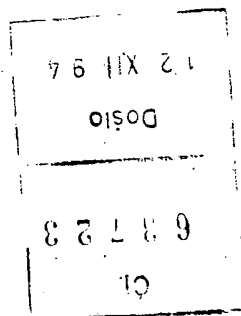
1-/1-/2-(1,3-dimethyl-1-ureido)ethyl/-4-piperidyl/-5-fluor-
-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol.

3. Farmaceutický prostředek pro léčení psychos u lidí, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje 3-arylindolové a 3-arylindazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli těchto látek s kyselinami nebo prekursory těchto látek.

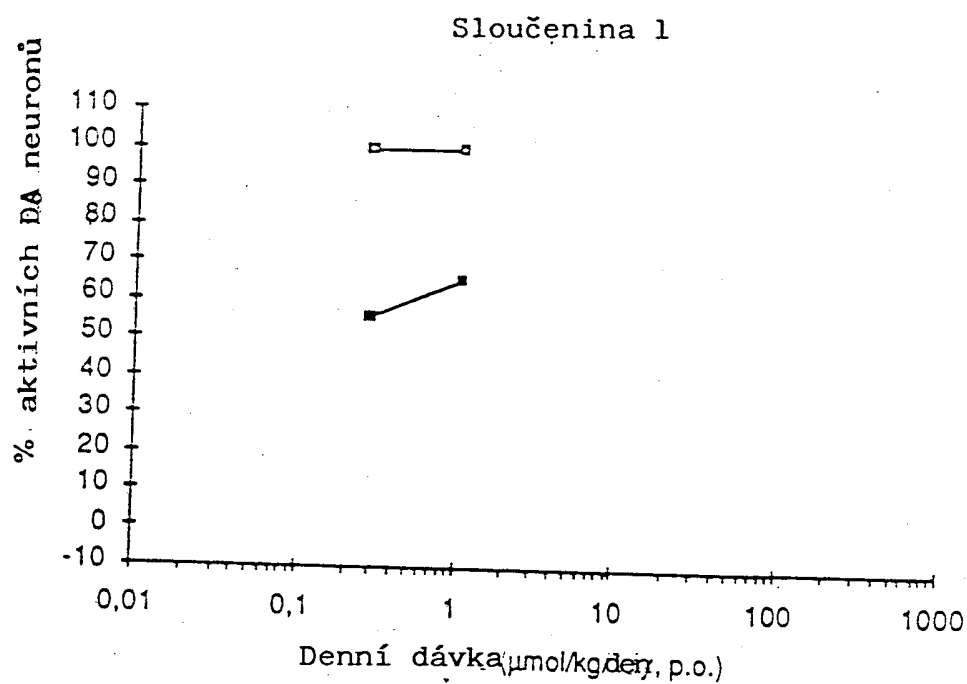
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje deriváty obecného vzorce I podle nároku 2 nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo prekursory těchto látek.

Zastupuje:

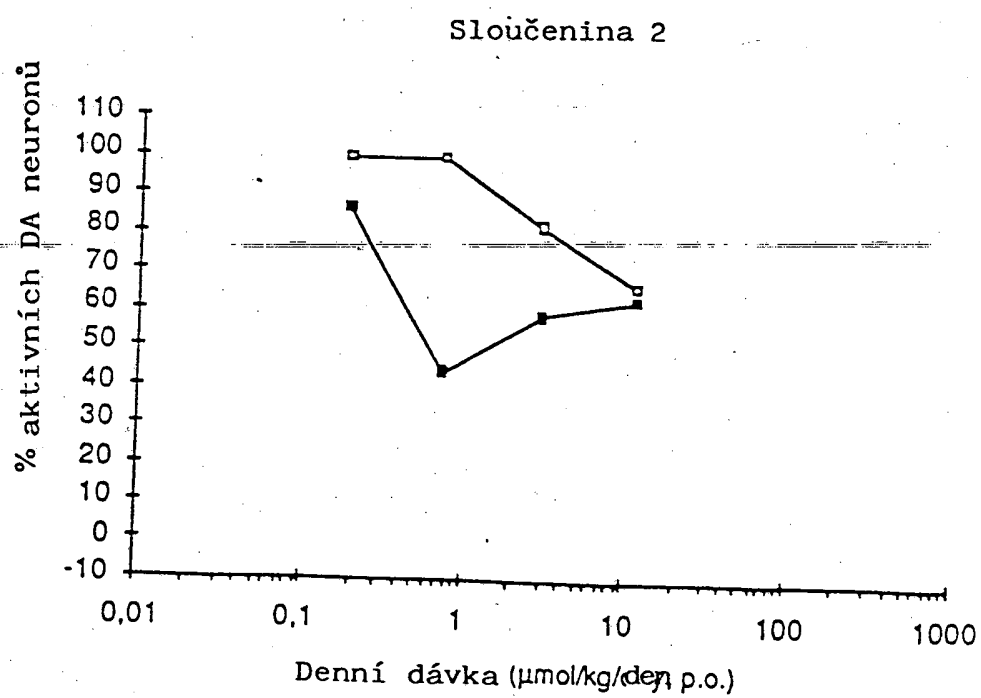
VLASTNÍ
RÚMYŠLOVÉ
ÚŘAD



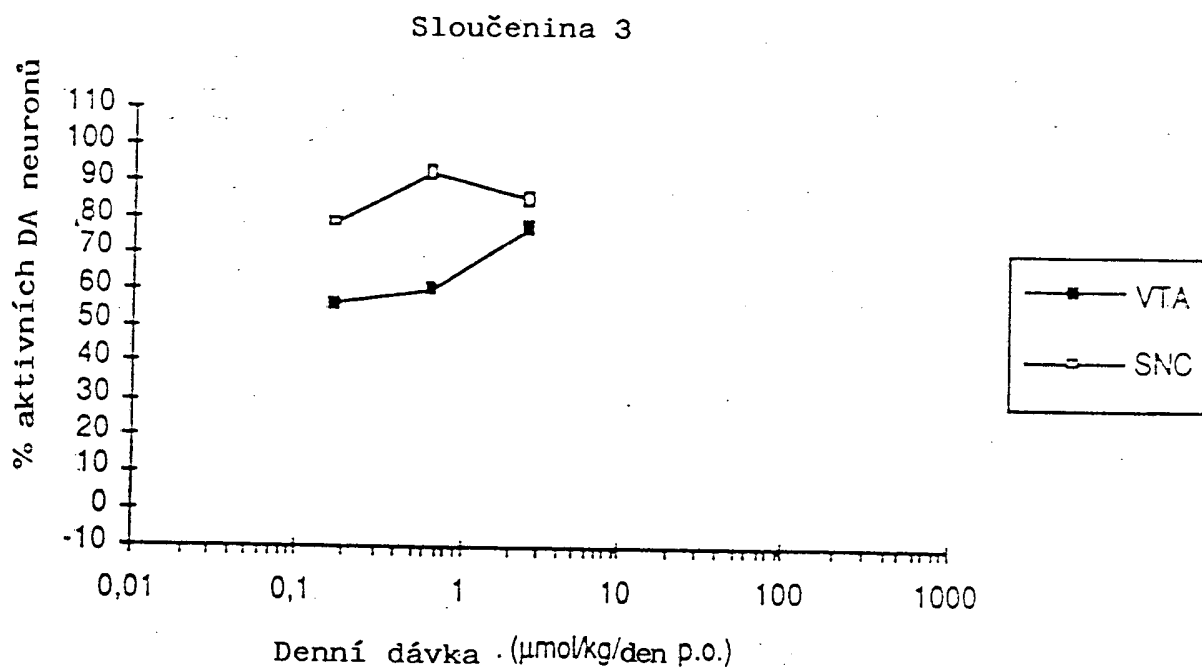
Obr. 1.



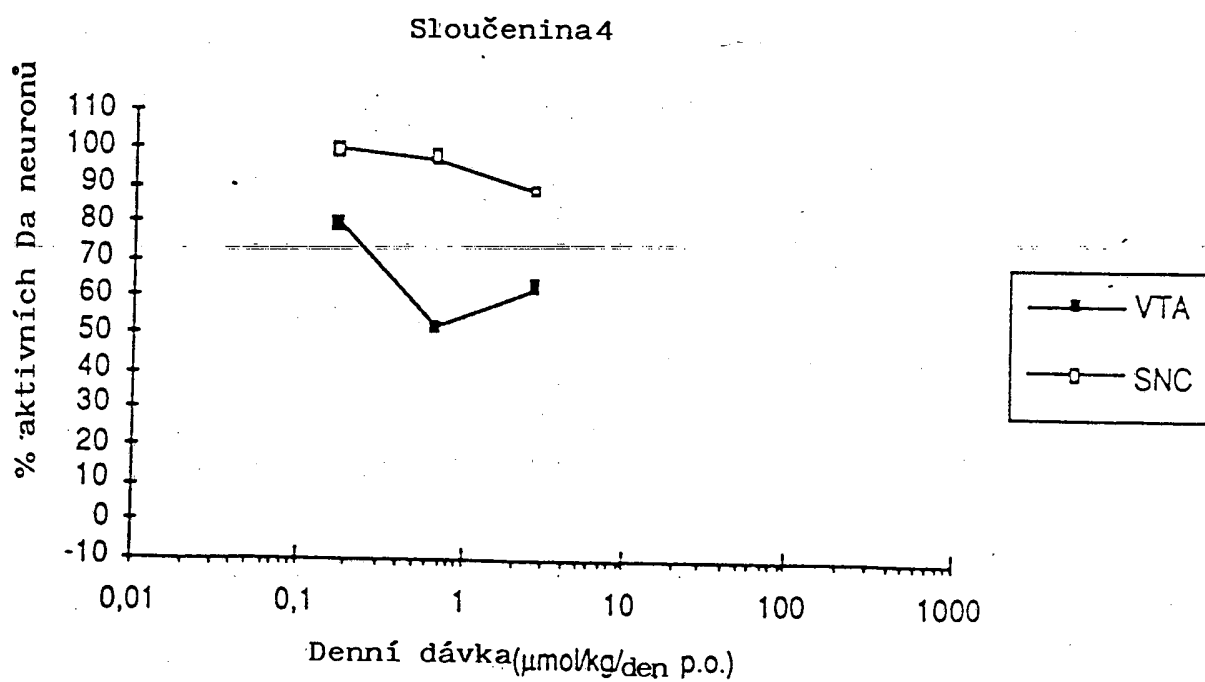
Obr. 2



Obr. 3.



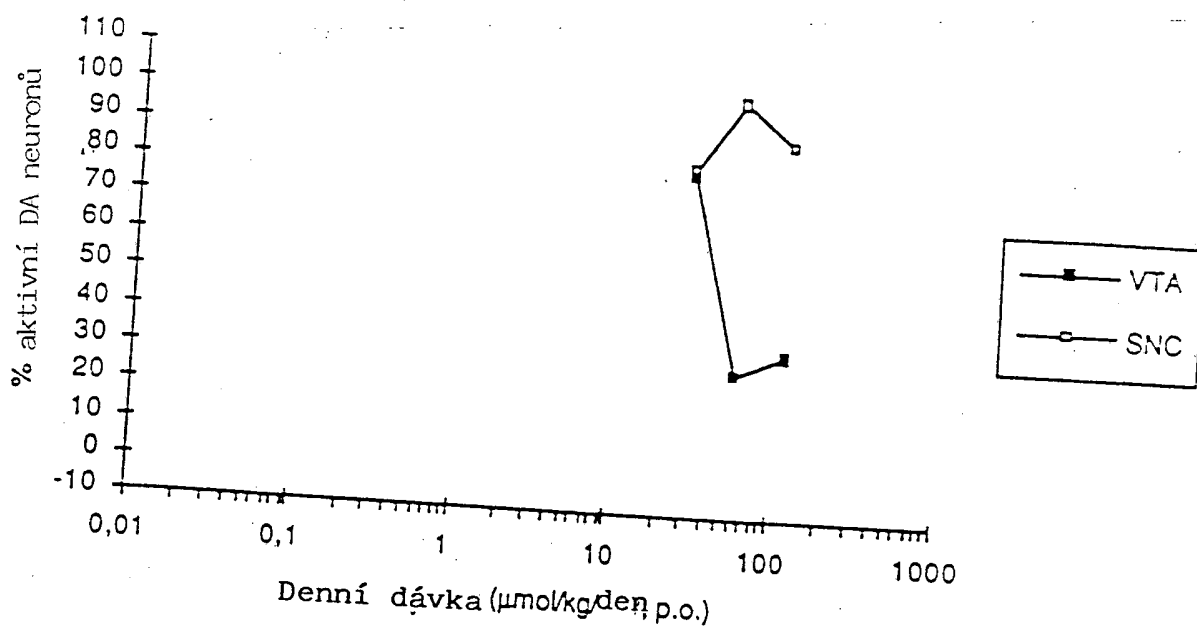
Obr. 4.



3/3

Obr. 5

Clozapin



Obr. 6

Haloperidol

