

ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) 21.12.92

(32) 23.12.91

(31) 91/2065

(33) DK

(40) 14.06.95

(21) 1539-94

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/445

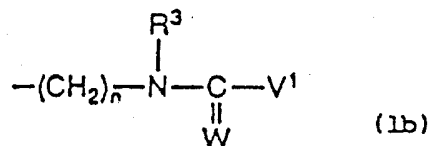
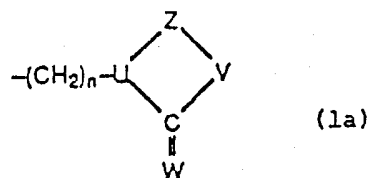
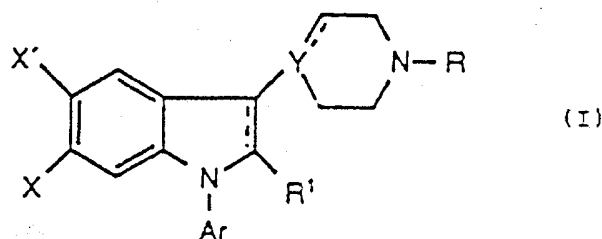
A 61 K 31/505

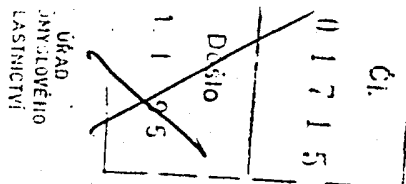
(71) H. LUNDBECK A/S, Copenhagen-Valby, DK;

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

(54) Použití 6- a/nebo 2-substituovaných
1-arylindolových derivátů pro výrobu
farmaceutických prostředků a farmaceutické
prostředky s jejich obsahem

(57) 6- a/nebo 2-substituované 1-arylindolové deriváty podle obecného vzorce (I), kde Ar je popřípadě substituovaný fenylní nebo heterocyklická aromatická skupina, X X' představuje vodík, halogen, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfonyl, alkyl- nebo dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupinu, nebo jsou X a X' spojeny a vytváří 5-7 členný karbocyklický kruh; R¹ je vodík nebo alkyl, za předpokladu, že pokud X je vodík nebo fluorová skupina, zbytek R¹ není tvořen vodíkem; Y je dusík nebo uhlík; R je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkyl-methyl, nebo je R substituent podle vzorce (1a) či (1b), kde n je 2 - 6; W je kyslík nebo síra; U je dusík nebo uhlík; Z je -(CH₂)_m-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CSCH₂-, nebo 1,2-fenylen; V je kyslík, síra, CH₂ nebo NR², V¹ je -O-R⁴, -S-R⁴, -CHR⁴R⁵ nebo NR⁴R⁵; a R³, R⁴ a R⁵ představuje vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylmethyl; inhibují vytvoření vzruchu spontánně aktivními dopaminovými neurony ve ventrální tegmentální oblasti mozku a jsou vhodné pro léčbu lidských psychóz. Řešení se týká také farmaceutických prostředků s obsahem uvedených derivátů.





Použití 6- a/nebo 2-substituovaných 1-arylindolových derivátů ~~k léčbě psychózy~~ a farmaceutické prostředky s jejich obsahem *pro výrobu farmaceutických prostředků*

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká využití určitých 6- a/nebo 2-substituovaných indolových derivátů, nebo jejich solí či prekursorů, pro výrobu farmaceutického přípravku pro léčení psychóz. Vynález se týká také těchto farmaceutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

Tlumení nadměrné aktivity dopaminu (DA) pomocí látek, které blokují dopaminový receptor je dnes nejdůležitější zásadou při léčbě schizofrenie, přesněji jejích pozitivních příznaků. Předpokládá se, že "klasická neuroleptika" jako haloperidol, cis(2)-flupentixol a chlorpromazin zřejmě vyvolávají antipsychotický účinek blokováním DA receptoru. Farmakologicky takové sloučeniny antagonizují stereotypy, indukované dopaminergními sloučeninami (tj. methyلفenidátem, apomorfinem, amfetaminem) u myši nebo potkanů albinů a inhibují pergolidem vyvolaný rotační pohyb u potkanů s unilaterálními 6-OHDA lezemi. Bohužel, výskyt některých extrapyramidálních vedlejších účinků (EPS, dystonie, akatisie a parkinsonismus) je při dlouhodobé léčbě těmito neuroleptiky velmi četný a mezi kliniky vyvolává velké znepokojení. Tyto vedlejší účinky (EPS) se obtížně léčí a neúspěšná léčba často vede k horší snášenlivosti vůči léčivům. Některé z těchto neurologických vedlejších účinků, které obecně zahrnují bezděčné pohybové poruchy, se dávají do souvislosti s tendencí léčiv vyvolávat katalepsii u potkanů albinů (Arnt se spoluautory, Neuropharmacology 20, 1331-1334, 1981).

Nemnohé sloučeniny, které tyto vedlejší účinky (EPS) nepůsobí a které jsou účinné v léčbě schizofrenních poruch, jsou označovány jako "atypická neuroleptika. Klozapin existuje jako léčivo. U člověka působí jako účinné antipsychotikum, avšak pro vyloučení rizika vyvolání agranulocytosy je nutné pravidelně sledovat krevní obraz, což prodražuje a omezuje jeho použití. Farmakologicky klozapin nevyvolává katalepsii u potkanů albínů ani neinhibuje stereotypy, indukované u hlodavců dopaminergními sloučeninami. Při pokusech na zvířatech klozapin blokuje centrální cholinergní, serotoninergní a noradrenergní receptory.

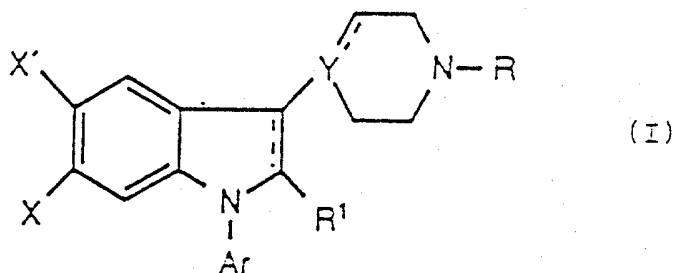
V posledních letech byla několika pracemi navržena možnost, že inhibice spontánní aktivity DA neuronů v oblasti *ventral tegmental area* (VTA) v mozku potkana albína během opakovaného podávání léčiva je příznačnou pro antipsychotický potenciál tohoto léčiva, zatímco inhibice aktivity v *substantia nigra pars compacta* (SNC) by mohla zodpovídat za rozvoj vedlejších účinků (EPS). "Klasická neuroleptika" jsou ve stejném dávkovém rozmezí aktivní v obou oblastech, zatímco "atypická neuroleptika" inaktivují především DA neurony ve VTA. Bylo prokázáno, že klozapin aktivně působí pouze ve VTA (Bunney a Grace, *Life Science* 25, 1715-1725, 1978, White a Wang, *Science* 221, 1054-1057, 1983, Chiodo a Bunney, *J. Neuroscience* 5, 2539-2544, 1985 a Skarsfeldt, *Life Science* 42, 1037-1044, 1988).

US patent číslo 4 710 500, odpovídající evropskému patentu číslo 0200322, předkládá třídu volitelně 5-substituovaných 1-aryl-3-piperidinyl, 1-aryl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)- nebo 1-aryl-3-piperazinylindolových derivátů se silnou 5-HT₂ antagonistickou aktivitou, z nichž mnohé vykazují navíc i silnou DA D₂- antagonistickou aktivitu *in vivo*. U jedné ze sloučenin, uvedených ve zmíněném patentu, sertindolu, 5-chloro-1-(4-fluorfenyl)-3-
-(1-[2(2-imidazolidinon-1-yl)-ethyl]-4-piperidyl)-1H-indolu,

který je 5HT₂ antagonistou v podstatě nevykazujícím DA D₂-antagonistickou aktivitu *in vivo*, byla dříve překvapivě nalezena schopnost inhibovat vytvoření vzruchu DA neurony v oblasti VTA mozku (viz evropský patent EP-A1-0392959). Uvedená patentová publikace však rovněž zmiňuje, že další, velmi blízce příbuzný 5-HT₂ antagonist, popsáný v US patentu číslo 4710500, tvorbu vzruchu DA neurony neinhibuje.

Podstata vynálezu

Přijatá Evropská patentová přihláška č. 916010055.5, publikovaná jako EP-A2-0465398, předkládá třídu 6-substituovaných a/nebo 2-alkyl substituovaných indolových a 2,3-dihydroindolových derivátů o obecném vzorci I



kde Ar je fenyl, fenyl, substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými z halogenu, nižšího alkyly, nižší alkoxylové, hydroxylové, trifluormethylové skupiny a kyanoskupiny, nebo heterocyklická aromatická skupina, zvolená z 2-ethienylu, 3-ethienylu, 2-furanylu, 3-furanylu, 2-oxazolylu, 2-imidazolylu, 2-pyridylu, 3-pyridylu nebo 4-pyridylu;

čárkované linie označují volitelné vazby;

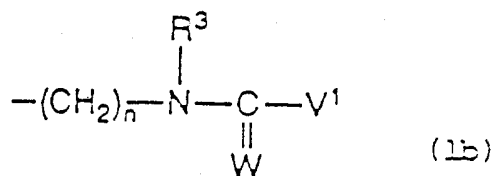
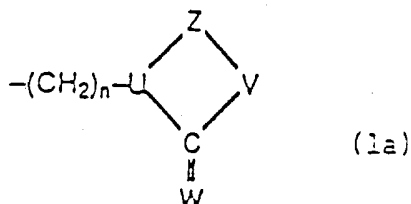
X je vodík, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxyskupina, hydroxyskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfonfyl, nižší alkyl- nebo dialkylaminoskupina, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina;

X' je substituent, vybraný z výše uvedených X-substituentů; nebo jsou X a X' spojeny a vytváří 5-7 členný karbocyklický kruh;

R¹ je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkenyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami, za předpokladu, že pokud X je vodík nebo fluorová skupina, zbytek R¹ není tvořen vodíkem;

Y je dusík nebo uhlík za předpokladu, že pokud čárkované linie, vycházející od Y, značí vazbu, je Y tvořen uhlíkem;

R je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylmethyl, každý po případě substituován jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami, z nichž kterákoli přítomná může být esterifikována alifatickou karboxylovou kyselinou, obsahující 2 až 24 uhlíkové atomy, nebo je R substituent podle vzorce 1a či 1b:



kde n je celé číslo od 2 do 6 (včetně);

W je kyslík nebo síra;

U je dusík nebo uhlík;

Z je vybráno z $-(\text{CH}_2)_m-$, kde m je 2 nebo 3, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CSCH}_2-$, 1,2-fenylenu a 1,2-fenylenu, substituovaného halogenem nebo trifluormethylem;

V je zvoleno z kyslíku, síry, CH_2 a NR^2 , kde R² je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmethyllová skupina, nižší alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, a nižší alkenyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami;

V¹ je $-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{CHR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^3 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmethylová skupina, nižší alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, a nižší alkenyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami; a R^4 a R^5 jsou nezávisle zvoleny z R^3 -substituentů.

Ve farmakologických testech se uvedené sloučeniny projevily jako velmi účinní 5-HT₂ antagonisté s dlouhotrvajícím účinkem a v souhlase s tím byly nárokovány k použití při léčbě úzkosti, deprese, poruch spánku, migrény, negativních příznaků schizofrenie a Parkinsonovy choroby. Dále bylo prokázáno, že postrádají afinitu k dopaminovému receptoru a jsou v podstatě neaktivní pokud jde o akutní DA antagonistickou aktivitu *in vivo*. Jako testy byly použity:

- a) Inhibice vazby ³H-ketanserinu na 5-HT₂ receptory potkaního kortexu *in vitro*, což je testem afinity léků k 5-HT₂ receptorům v podmínkách *in vitro*.
- b) Antagonismus quipazinu, který je testem 5-HT₂ antagonistického účinku *in vivo*, založeným na zkoumání schopnosti léku inhibovat quipazinem indukované záškuby hlavy u potkanů albínů.
- c) Inhibice vazby ³H-spiperonu na DA D₂ receptory *in vitro* v corpus striatum potkanů albínů, což je testem afinity léků k DA D₂ receptorům v podmínkách *in vitro*.
- d) Antagonismus pergolidem indukovaného rotačního pohybu u potkanů albínů s unilaterálními 6-OHDA lezemi, což je výjimečně citlivý test akutního antagonistického účinku vůči centrálním DA receptorům v podmínkách *in vivo*.

Vzhledem k obecně známé skutečnosti, že afinity antipsychotických léků k 5-HT₂ receptorům nekorelují s účinky vůči pozitivním symptomům schizofrenie (Peroutka, S.J. a Snyder, S.H., Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptorsto clinical potency, Am. J. Psychiatry 137, 1518 - 1522, 1980), uvedené sloučeniny byly považovány

za látky bez antipsychotických účinků.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že 6-substituované a/nebo 2-alkyl-substituované indolové a 2,3-dihydroindolové deriváty podle obecného vzorce I inhibují tvorbu vzruchu DA neurony ve VTA u potkanů albínů.

Předkládaný vynález se v souhlase s tím zabývá použitím sloučeniny o dříve definovaném obecném vzorci I, nebo její farmaceuticky vhodné soli kyselé příměsi, pro výrobu farmaceutického přípravku, určeného k léčbě humáních psychóz. Tyto farmaceutické prostředky rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Vynález rovněž zahrnuje použití stereoisomerů a prekursorů 6-substituovaných nebo 2-alkyl - substituovaných 2,3-dihydroindolových derivátů podle vzorce I.

V souvislosti s předkládaným vynálezem a definicí vzorce I termíny nižší alkyl, nižší alkoxylová skupina, nižší alkylthioskupina a nižší alkylsulfonyl označují takové skupiny s rovným nebo větveným řetězcem, které obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy. Příkladem takových skupin jsou methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-propyl, skupiny methoxy-, ethoxy-, 1-propoxy-, 2-propoxy-, methylthio-, ethylthio-, 1-propylthio-, 2-propylthio-, methylsulfonyl, ethylsulfonyl nebo podobné skupiny. Termín nižší alkenyl odpovídá skupinám, majícím 2 až 4 uhlíkové atomy.

Cykloalkyl je taková skupina, která obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a halogenem je myšlen fluor-, chlor-, brom- nebo jodový substituent.

Psychózy, o jejichž léčbu se jedná, jsou psychózy ve spojení se schizofrenií (pozitivní symptomy schizofrenie) a jiné psychózy a příbuzná onemocnění jako manie a podobně.

Účinná denní dávka sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodné soli se pohybuje od 0,01 do 10,0 mg/kg. Denní dávka je podávána najednou nebo je rozdělena do více dílčích dávek a jednotka dávky sloučeniny nebo její soli se souhlasně pohybuje od 0,10 do 200 mg.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být upraveny do formy pro orální i parenterální podávání, například do formy tablet, kapslí, prášků, sirupů nebo injekčních roztoků.

Sloučeniny, používané podle vynálezu, kterým se dává přednost:

6 - chlor-1-(4- fluorfenyl)-3-{1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)-ethyl]-4-piperidyl}-1H-indol, sloučenina 1, a

6 -chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-{1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]ethyl]-4-piperidyl}-1H-indol, sloučenina 2,

5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-2-methyl-3-{1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)-ethyl]-4-piperidyl}-1H-indol, sloučenina 3.

Jak je prokázáno v dřívějším patentu EP-A2-0465398 testem inhibice pergolidem vyvolaných rotačních pohybů u potkanů albínů s unilaterálními 6-OHDA lezemi, sloučeniny používané v předkládaném vynálezu nevykazují akutní dopaminergní aktivitu *in vivo*, a jak ukazuje test vazby ³H-spiperonu, nemají v podstatě žádnou afinitu pro dopaminové receptory *in vitro*. V soulase s tím byly považovány za látky bez antipsychotického účinku.

Nyní však u nich byla neočekávaně nalezena schopnost inhibice spontánní aktivity DA neuronů ve VTA mozku během opakované léčby, což bylo elektrofysiologicky změřeno, a tedy existence antipsychotického potenciálu.

U těchto sloučenin byla nalezena schopnost selektivně a částečně inhibovat tvorbu vzruchu DA neurony ve VTA, aniž by podstatně inhibovaly tvorbu vzruchu DA neurony v SNC. Vzhledem k tomu, že inhibiční účinek v oblasti SNC je

příznačný pro existenci neurologických vedlejších účinků, jsou tyto sloučeniny považovány za látky bez podobných vedlejších účinků. Byly tak navrženy jako velmi slibná léčiva pro léčbu psychóz (tj. pozitivních příznaků schizofrenie a psychóz jiného původu).

Jak bylo již zmíněno a prokázáno dříve v předchozím patentu EP-A2-0465398, sloučeniny, předkládané nyní výnosem, projevují značnou antagonistickou aktivitu vůči centrálním 5-HT₂ receptorům. Vzhledem k tomu, že tato aktivita svědčí např. o účinku na negativní schizofrenní příznaky a kvalitu spánku, je další výhodou sloučenin podle vynálezu schopnost zmírnit nebo odstranit negativní příznaky schizofrenie a/nebo zlepšit kvalitu spánku u schizofrenních pacientů. Takové účinky jsou ve spojení s antipsychotickou léčbou vysoce žádoucí.

Sloučeniny podle obecného vzorce I mohou být syntetizovány metodami, popsány v předchozím patentu EP-A2-0465398, kde jsou představeny i specifické sloučeniny o vzorci I.

Farmaceuticky vhodné soli kyselých příměsí uvedených sloučenin mohou vznikat reakcemi s netoxickými organickými nebo anorganickými kyselinami v rozpouštědlech, mísitelných s vodou, jako je aceton nebo ethanol, a následnou izolací sole zakoncentrováním a ochlazením, anebo reakcemi s přebytkem kyseliny v prostředí s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako je ethylether nebo chloroform, kdy je požadovaná sůl oddělena přímo.

Příkladem takových organických solí jsou sole s kyselinami maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, embonovou, jantarovou, šťavelovou, bis-methylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citrónovou, glukonovou, mléčnou,

jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofylinoctovou, stejně jako s 8-halothefyliny, např. 8-bromthefylinem. Příkladem takových anorganických solí jsou sole s kyselinami chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfamovou, fosforečnou a dusičnou. Tyto sole mohou být rovněž připravovány dobře známým klasickým postupem dvojího rozkladu příslušných solí.

Přehled obrázků na výkresech

Následně vynález dokresluje příklady na obrázcích, kde:

Obrázek 1 ukazuje inhibiční účinek sloučeniny č. 1 podle vynálezu na spontánní aktivitu neuronů v mozkových oblastech VTA a SNC.

Obrázek 2 ukazuje inhibiční účinek sloučeniny č. 2 podle vynálezu na spontánní aktivitu neuronů v mozkových oblastech VTA a SNC.

Obrázek 3 ukazuje inhibiční účinek referenční sloučeniny haloperidolu na spontánní aktivitu neuronů v mozkových oblastech VTA a SNC.

Obrázek 4 ukazuje inhibiční účinek referenční sloučeniny klozapinu na spontánní aktivitu neuronů v mozkových oblastech VTA a SNC.

FARMAKOLOGIE

Sloučeniny podle vynálezu byly testovány v souladu se spolehlivými a dobře známými farmakologickými metodami:

Inhibice spontánní aktivity DA buněk v oblastech VTA a SNC

Tento model testu se používá ke zkoumání účinků na

spontání aktivitu DA neuronů v oblastech VTA a SNC během opakovaného orálního podávání látky. Inhibice velkého počtu aktivních DA neuronů v oblasti VTA indikuje antipsychotický účinek sloučeniny, zatímco inhibice velkého počtu aktivních DA neuronů v oblasti SNC je zodpovědná za rozvoj neurologických vedlejších účinků.

Další údaje lze získat v článku T. Skarsfeldta, uveřejněném v Eur. J. Pharmacol. 145, 239-243, 1988, který je zde zmíněn jako reference.

K pokusům bylo použito potkanů albínů, vážících na počátku pokusu 250 g. Po 21 dnech orálního podávání testované sloučeniny byla zvířata v anestezii upevněna do stereotaktického přístroje a byl jim do lebky navrtán otvor (3 x 3 mm). Záznam aktivity DA neuronů byl snímán jednonádržkovou skleněnou elektrodou. Do oblastí VTA a SNC bylo provedeno osm průniků elektrody. Údaje z pokusů se skládají z počtů neuronů, které lze považovat za přibližně rozložené podle Poissona. Údaje jsou vyjádřeny jako procento aktivních DA neuronů z počtu aktivních neuronů u kontrolních zvířat. Výsledky jsou znázorněny na obrázcích 1 a 2. Kromě toho sloučenina číslo 3 inhibovala vytvoření vzruchu (spontání aktivitu) ve VTA z 19% a v SNC z 9% při dávce 2,2 $\mu\text{mol/kg}$ a z 22% ve VTA a z 3% v SNC při dávce 4,4 $\mu\text{mol/kg}$.

Známé sloučeniny klozapin a haloperidol byly v testu použity jako srovnávací látky. Výsledky, získané s těmito známými látkami, jsou znázorněny na obrázcích 3 a 4.

Jak je popsáno v patentu EP-A2-0465398, indolové a 2,3-dihydroindolové deriváty užité podle vynálezu se obecně silně vážou, s nanomolárními afinitami, na 5-HT₂ receptory (test navázání ³H-ketanserinu), zatímco v podstatě žádnou afinitu nevykazují k DA D₂ receptorům (test navázání ³H-spiperonu). Test inhibice quipazinu prokázal, že uváděné

indolové sloučeniny vykazují silný antagonismus vůči centrálním 5-HT₂ receptorům *in vivo*, spolu s dobrou biologickou dostupností po orálním podání a dlouhodobým účinkem. Dále bylo zjištěno, že tyto sloučeniny neprojevují *in vivo* centrální dopaminergní aktivitu, měřenou inhibicí pergolidem indukovaných rotačních pohybů u potkanů s unilaterálními 6-OHDA lezemi, což je výjimečně citlivý test DA D₂ antagonistické aktivity *in vivo* (Arnt, J. a J. Hyttel, J. Neural. Transm. 67, 225-240, 1986).

Test inhibice spontánní aktivity DA neuronů v oblastech VTA a SNC ukázal, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují spontánní aktivitu v oblasti VTA. Jak je zřejmé z obrázků 1 a 2 a z výsledků, týkajících se sloučeniny 3, testované sloučeniny částečně inhibují spontánní aktivitu ve VTA, zatímco v podstatě žádnou aktivitu nevykazují při podání ve srovnatelných dávkách v oblasti SNC. Z obrázků 3 a 4 je zřejmé, že haloperidol inhibuje spontánní aktivitu stejně účinně v obou oblastech, zatímco klozapin, tak jako sloučeniny podle vynálezu, inhibuje spontánní aktivitu částečně a selektivně ve VTA, třebaže je aktivní pouze ve vysokých dávkách.

Příklady provedení vynálezu

PŘÍKLADY ÚPRAVY PRO APLIKACI

Typickými příklady předpisů pro přípravky, připravené podle vynálezu, jsou:

1) Tablety obsahující 0,5 mg sloučeniny 1, pojímané jako volná báze, o složení:

sloučenina 1	0,5 mg
laktóza	18,0 mg
bramborový škrob	27,0 mg

sacharóza	58,0 mg
sorbit	3,0 mg
talek	5,0 mg
želatina	2,0 mg
Povidon	1,0 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg

2) Tablety obsahující 5,0 mg sloučeniny 1, pojímané jako volná báze, o složení:

sloučenina 1	5,0 mg
laktóza	16,0 mg
bramborový škrob	45,0 mg
sacharóza	106,0 mg
sorbit	6,0 mg
talek	9,0 mg
želatina	4,0 mg
Povidon	3,0 mg
stearát hořečnatý	0,6 mg

3) sirup, obsahující v mililitru:

sloučeninu 2	10,0 mg
sorbitol	500,0 mg
tragakant	7,0 mg
glycerol	50,0 mg
methyylparaben	1,0 mg
propylparaben	0,1 mg
ethanol	0,005 ml
vodu	do 1 ml

4) injekční roztok, obsahující v mililitru:

sloučeninu 2	20,0 mg
kyselinu octovou	17,9 mg
sterilní vodu	do 1 ml

5) injekční roztok, obsahující v mililitru:

sloučeninu 1	50,0 mg
sorbitol	42,9 mg
kyselinu octovou	0,63 mg
hydroxid sodný	22,0 mg
sterilní vodu	do 1 ml

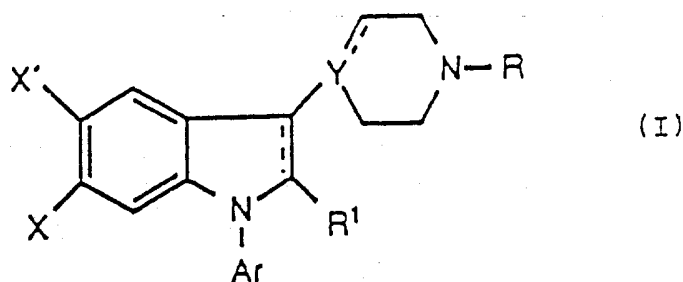
Použity mohou být i jakékoliv jiné adjuvatní látky, vhodné pro farmaceutickou přípravu tablet, pokud jsou slučitelné s aktivní přísadou. Další směsi a formy dávkování mohou být podobné těm, které se nyní užívají v případě neuroleptik, jako je clopenthixol, flupentixol nebo flufenazin.

Rozsah předkládaného vynálezu zahrnuje také kombinace sloučenin, stejně jako jejich netoxických solí, s jinými aktivními přísadami, zvláště s jinými neuroleptiky, thymoleptiky, sedativy, analgetiky a podobně.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití 6- a/nebo 2-substituovaných 1-aryl-indolových derivátů podle obecného vzorce I:



kde Ar je fenyl, fenyl, substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými z halogenu, C_1 - C_4 -alkylu, C_1 - C_4 -alkoxylové skupiny, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny a kyanoskupiny, nebo heterocyklická aromatická skupina, zvolená z 2-ethienylu, 3-ethienylu, 2-furanylu, 3-furanylu, 2-oxazolylu, 2-imidazolylu, 2-pyridylu, 3-pyridylu nebo 4-pyridylu;

čárkované linie označují volitelné vazby;

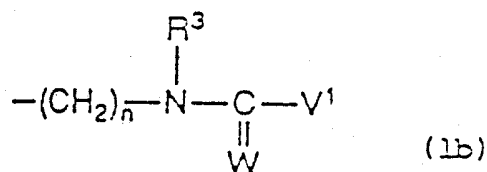
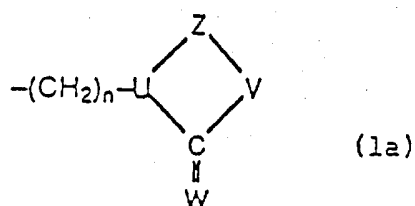
X je vodík, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxylová skupina, hydroxyskupina, C_1 - C_4 -alkylthioskupina, C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -alkyl- nebo di(C_1 - C_4)-alkylaminoskupina, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina;

X' je substituent, vybraný z výše uvedených X-substituentů; nebo jsou X a X' spojeny a vytváří 5-7 členný karbocyklický kruh;

R^1 je vodík, C_1 - C_4 -alkyl nebo C_1 - C_4 -alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami, za předpokladu, že pokud X je vodík nebo fluorová skupina, zbytek R^1 není tvořen vodíkem;

Y je dusík nebo uhlík, za předpokladu, že pokud čárkované linie, vycházející od Y, značí vazbu, je Y tvořen uhlíkem;

R je vodík, nebo C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylmethyl, každý po případě substituován jednou nebo dvěma hydroxylovými skupinami a kterákoli přítomná hydroxyskupina může být esterifikována alifatickou karboxylovou kyselinou, obsahující 2 až 24 uhlíkové atomy, nebo je R substituent podle vzorce 1a či 1b:



kde n je celé číslo od 2 do 6 (včetně);

W je kyslík nebo síra;

U je dusík nebo uhlík;

Z je vybráno z $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$, kde m je 2 nebo 3, ---CH=CH--- , $\text{---COCH}_2\text{---}$, $\text{---CSCH}_2\text{---}$, 1,2-fenylenu a 1,2-fenylenu, substituovaného halogenem nebo trifluormethylem;

V je zvoleno z kyslíku, síry, CH₂ a NR², kde R² je vodík, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmethyllová skupina, C₁-C₄-alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami a C₂-C₄-alkenyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami;

V¹ je ---O---R^4 , ---S---R^4 , $\text{---CHR}^4\text{R}^5$ nebo $\text{---NR}^4\text{R}^5$;

R³ je vodík, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, cykloalkylová skupina, cykloalkylmethyllová skupina, C₁-C₄-alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, a C₂-C₄-alkenyl, substituovaný jednou nebo dvěma hydroxyskupinami; a

R⁴ a R⁵ jsou nezávisle zvoleny z R³-substituentů;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli kyselých příměsí či prekursoru, pro výrobu farmaceutických přípravků pro léčbu lidských psychóz.

2. Použití 6- a/nebo 2-substituovaných 1-arylindolových derivátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použité sloučeniny jsou zvoleny z:

6-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-/1-/2-(2-imidazolidinon-1-yl)-ethyl/-4-piperidyl/-1H-indolu,

6-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-/1-/2-/3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl/ethyl/-4-piperidyl/-1H-indolu, a

5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-2-methyl-3-/1-/2-(2-imidazolidinon-1-yl)ethyl/-4-piperidyl/-1H-indolu.

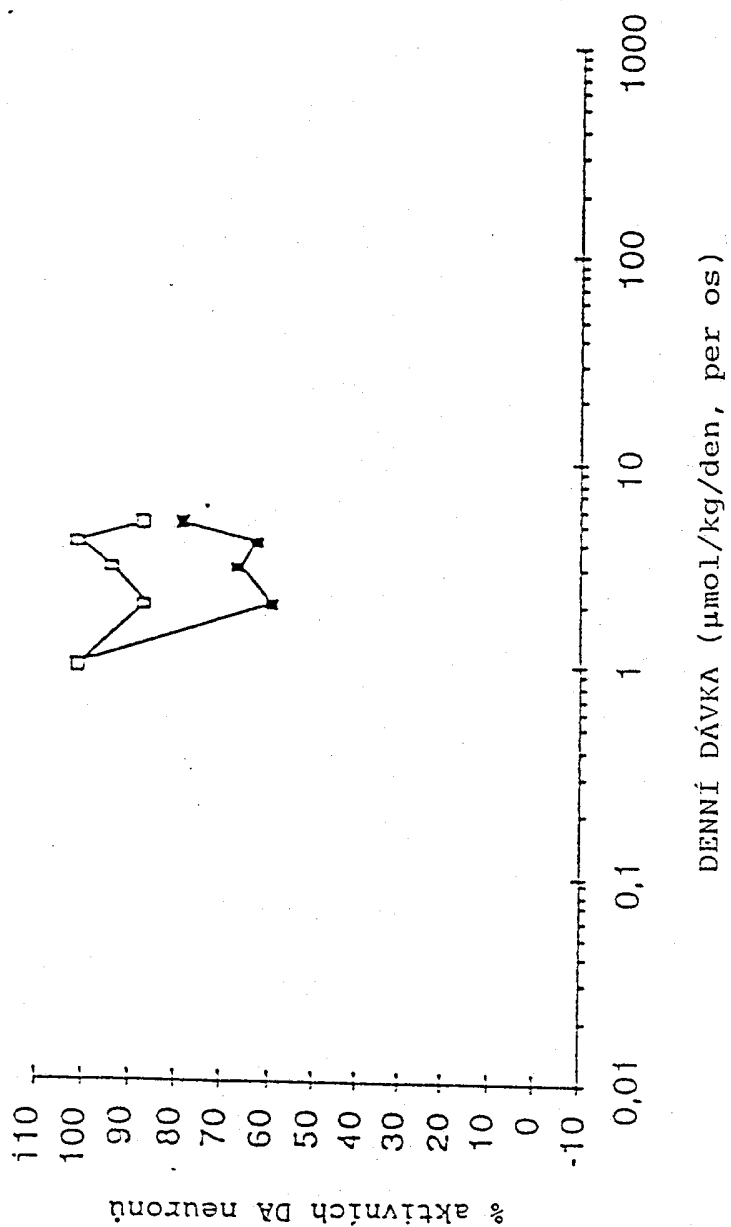
3. Farmaceutický prostředek pro léčení psychóz u lidí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje 6- a/nebo 2-substituovaný 1-arylindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo jeho prekurzor.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I podle nároku 2 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo jeho prekurzor.

Zastupuje:

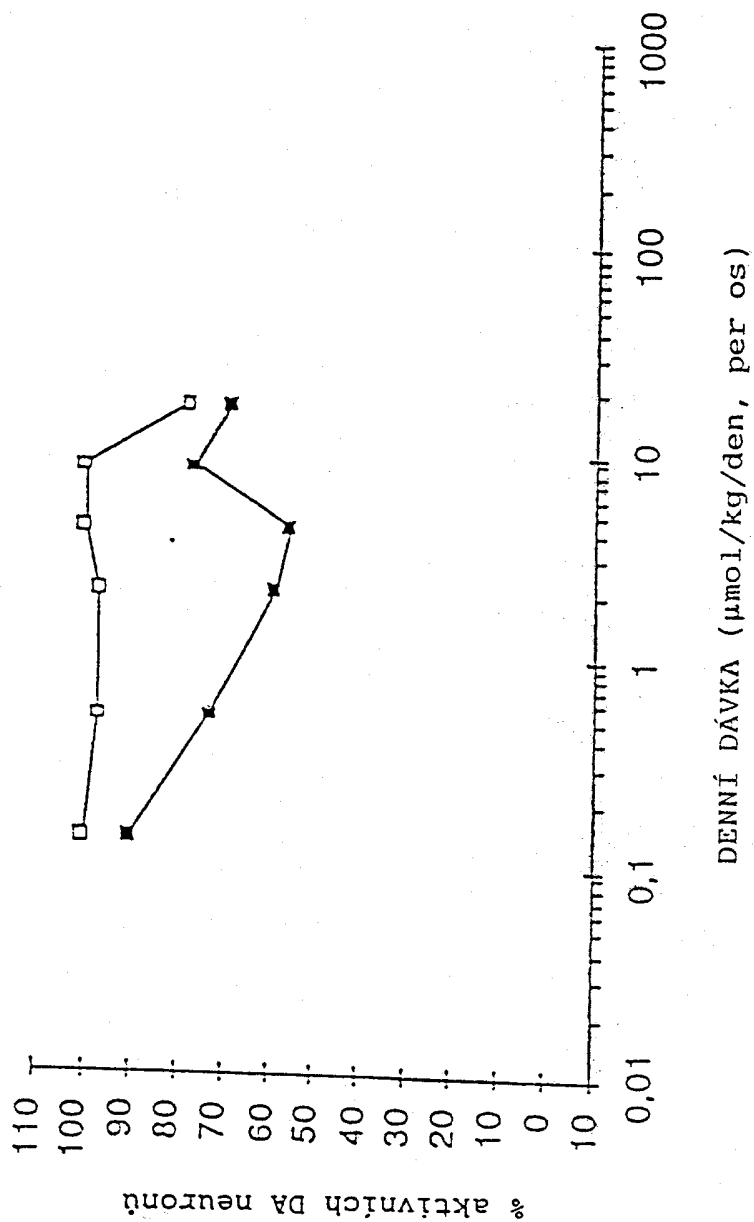


sloučenina 1



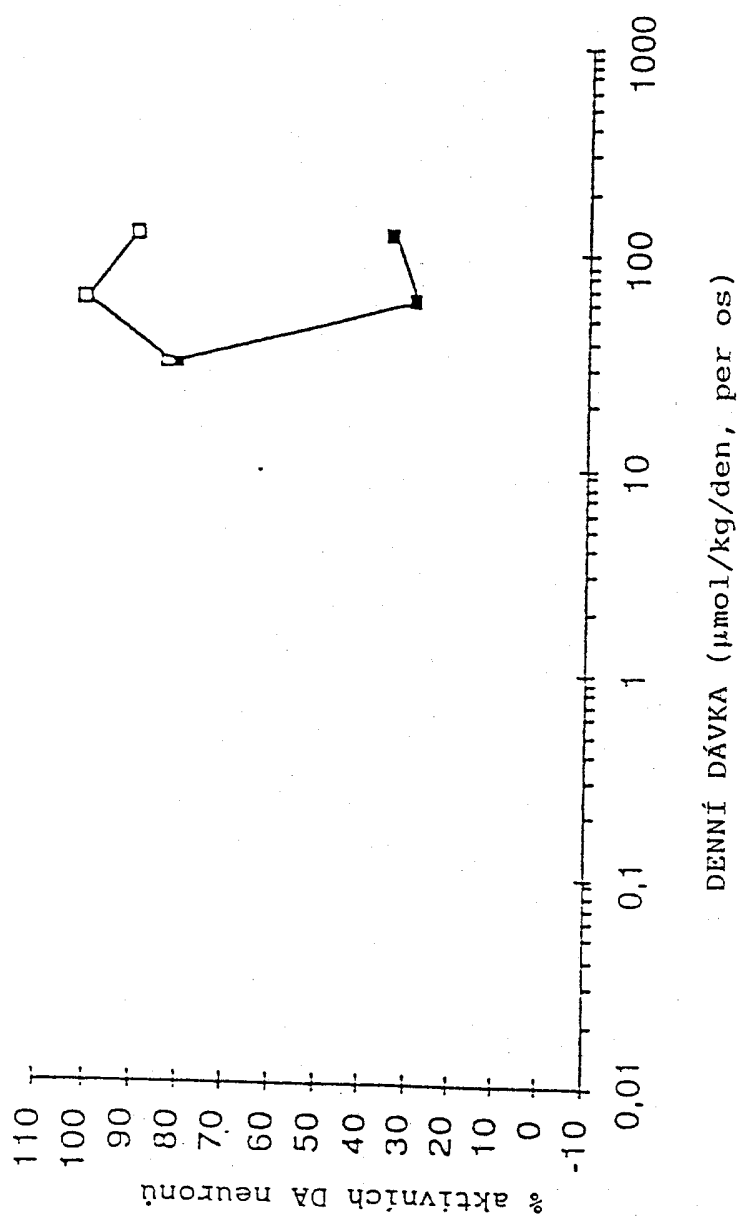
Obrázek 1

sloučenina 2

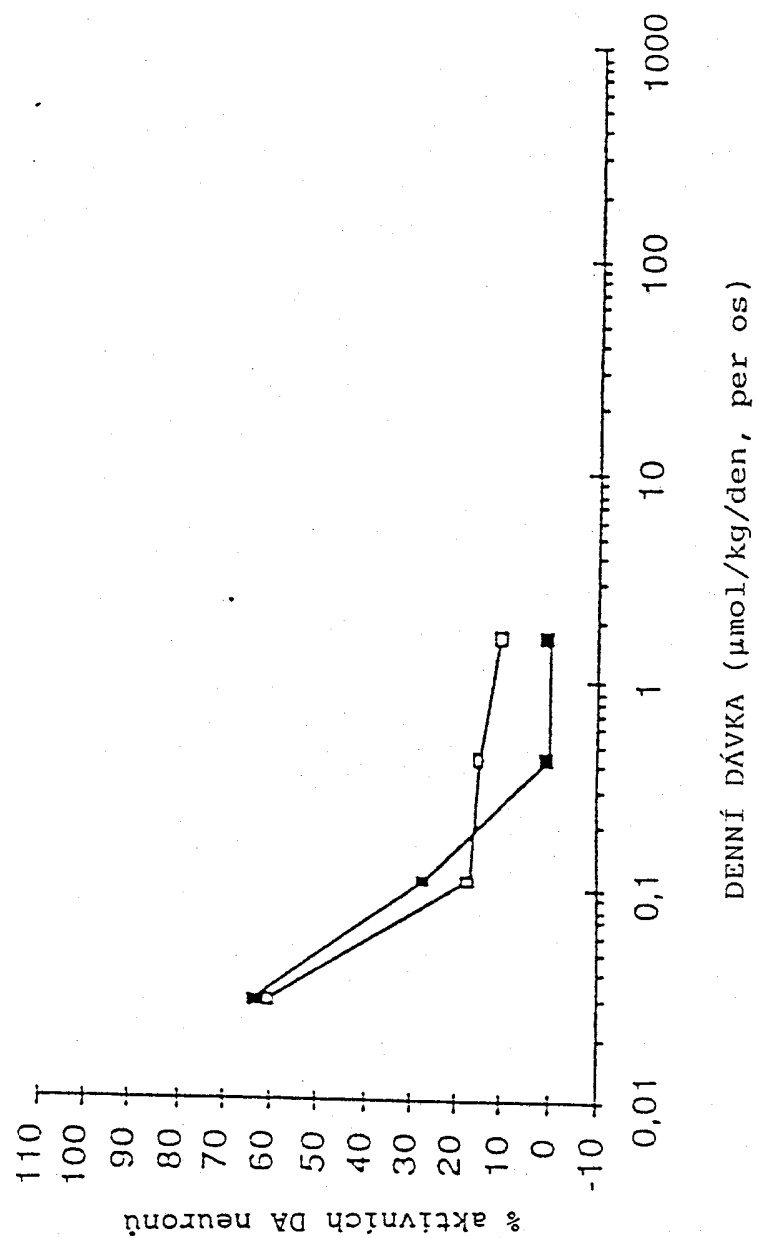


Obrázek 2

klozapin



haloperidol



Obrázek 4