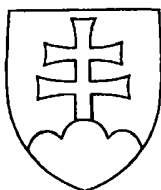


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

40-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: 13. 6. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: PA 2000 00919
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 14. 6. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DK
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 1. 7. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 7/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/DK01/00406
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/96328

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C07D401/14,
C07D413/14,
A61K 31/4045,
A61K 31/4523,
A61K 31/47,
A61K 31/538,
A61P 25/06,
A61P 25/18,
A61P 25/20,
A61P 25/22,
A61P 25/24,
A61P 25/28
//(C07D401/14,
C07D209:04,
C07D211:04,
C07D215:00,
C07D217:00)
(C07D413/14,
C07D209:04,
C07D211:04,
C07D265:38)

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

(72) Pôvodca: Bang-Andersen Benny, Kobenhavn, DK;
Felding Jakob, Charlottenlund, DK;
Kehler Jan, Kgs. Lyngby, DK;
Andersen Kim, Virum, DK;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Indolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:

Opisujú sa indolové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré sú ligandmi dopaminových a serotonínových receptorov všeobecného vzorca (I), kde jeden z Y^1 a Y^2 je, ktorý je naviazaný na Y^4 , Y^3 je $Z-CH_2$, CH_2-Z alebo CH_2CH_2 a ďalšie významy substituentov Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Z , W , n , m , X , R^1 až R^9 a R^{10} sú uvedené v nárokoch a v opise. Indolové deriváty podľa vynálezu sú užitočné na liečenie niektorých psychických a neurologických porúch, akými sú napríklad schizofrénia, iné psychózy, úzkostné poruchy, depresia, migréna, kognitívne poruchy, ADHD a na zlepšenie spánku.



(I)

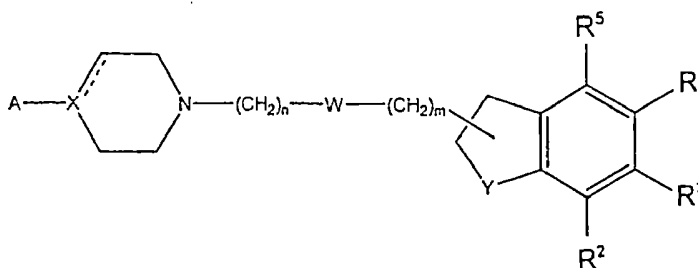
Indolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka novej skupiny indolových derivátov, ktoré majú afinitu k dopamínovému D_4 receptoru. Zlúčeniny majú antagonistický účinok na dopamínový D_4 receptor a sú teda vhodné na liečenie niektorých psychických a neurologických porúch, najmä psychóz. Niektoré z týchto zlúčenín majú afinitu k dopamínovému D_3 receptoru, $5-HT_{2A}$ receptoru a/alebo $5-HT_{2C}$ receptoru a niektoré z týchto zlúčenín sú inhibítormi reabsorpcie serotonínu.

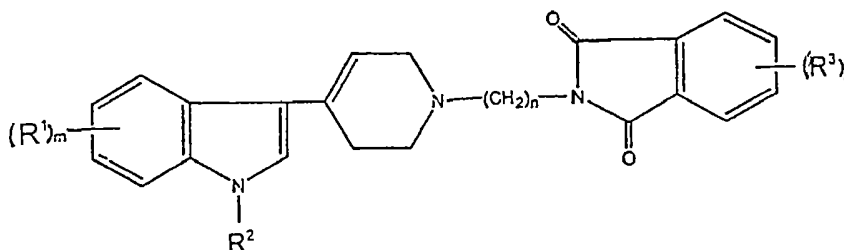
Doterajší stav techniky

Dopamínové D_4 ligandy príbuzné zlúčeninám podľa vynálezu sú známe z WO 93/28293. Indánové a dihydroindolové deriváty tu opísané majú všeobecný vzorec



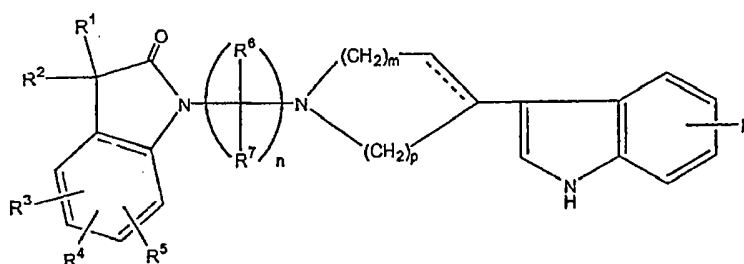
kde A je indol a Y je skupina doplňujúca indán, alebo dihydroindol a iné substituenty sú určené v prihláške.

WO 00/23441 opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca



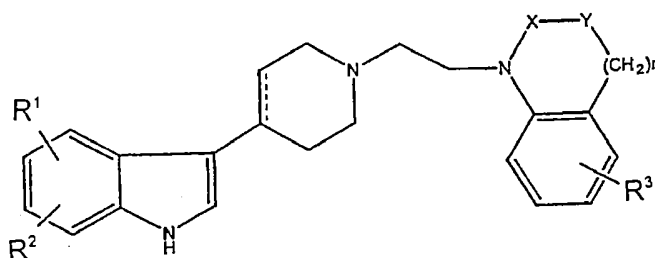
kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , m , n a p sú určené v prihláške. Uvádza sa, že zlúčeniny vykazujú vysokú afinitu k dopamínovým D_2 receptorom a tiež, že sú inhibítormi reabsorpcie serotonínu. Zlúčeniny sú nárokované na použitie na liečenie schizofrénie a iných psychických porúch.

Iné zlúčeniny štruktúrne príbuzné zlúčeninám podľa vynálezu sú opísané vo WO 99/58525. Uvádza sa, že zlúčeniny tu opísané sú 5-HT_{2A} ligandami a inhibítormi reabsorpcie serotonínu a majú všeobecný vzorec



kde substituenty sú určené v prihláške. Uvádza sa, že zlúčeniny sú užitočné na liečenie schizofrénie.

WO 00/31074 sa týka zlúčenín všeobecného vzorca



kde X je CO alebo SO_2 a Y je N-R^4 lebo CR^4R^4 a substituenty sú určené v prihláške. Uvádza sa, že zlúčeniny majú účinok na 5-HT_{2A} receptor, majú inhibičnú aktivitu na reabsorpciu 5-HT a zvyšujú uvoľňovanie 5-HT.

Patentové prihlášky, WO 94/18197, EP 329168, WO 93/16073, EP 732332, WO 98/37893 a WO 95/11680, opisujú dopamínové D_4 ligandy, ktoré podobne ako zlúčeniny podľa vynálezu, sú substituované tetrahydrochinolinónové a tetrahydroizochinolinónové deriváty. Tieto zlúčeniny však neobsahujú indol ako zlúčeniny podľa vynálezu. Uvádza sa, že zlúčeniny sú dopamínovými D_4 ligandami

užitočnými ako antipsychotiká. Nárokuje sa, že zlúčeniny podľa WO 93/16073 majú tiež antagonistickú aktivitu k 5-HT₂ receptorom.

Dopamínové D₄ receptory patria k dopamínovej D₂ podskupine receptorov, ktorá je zodpovedná za antipsychotické účinky neuroleptík. Vedľajšie účinky neuroleptických liečiv, ktoré uplatňujú svoj účinok najmä cez antagonizmus D₂ receptorov, sú známe, že pôsobia na antagonizmus D₂ receptora v priečne prúžkovaných oblastiach mozgu. Avšak, dopamínové D₄ receptory sú umiestnené najmä v oblastiach mozgu iných ako je prúžkované teleso, čo naznačuje, že antagonistom dopamínu D₄ receptora budú chýbať extrapyramidálne vedľajšie účinky. To ilustruje antipsychotický klozapín, ktorý má vyššiu afinitu k D₄ receptorom ako k D₂ receptorom a chýbajú extrapyramidálne vedľajšie účinky (Van Tol a ďalší, Nature 1991, 350, 610; Hadley Medicinal Research Reviews, 1996, 16, 507 - 526 a Sanner Exp. Opin. Ther. Patents, 1998, 8, 383 - 393).

Veľa D₄ ligandov, u ktorých sa požadovalo, aby boli selektívnymi D₄ receptorovými antagonistami (L-745,879 a U-101958) má antipsychotický účinok (Mansbach a ďalší, Psychopharmacology, 1998, 135, 194 -200). Avšak, nedávno bolo uvedené, že tieto zlúčeniny sú čiastočné D₄ receptorové agonisty v rôznych *in vitro* skúškach na ich účinnosť (Gazi a ďalší, Br. J. Pharmacol. 1998, 124, 889 - 896 a Gazi a ďalší, Br. J. Pharmacol., 1999, 128, 613 - 620). Okrem toho, bolo uvedené, že klozapín, ktorý je účinne antipsychotický, je tichý antagonista (Gazi a ďalší, Br. J. Pharmacol., 1999, 128, 613 - 620).

Takže, D₄ ligandy, ktoré sú čiastočnými D₄ receptorovými agonistami alebo antagonistami, môžu mať blahodarné účinky proti psychózam.

Dopamínové D₄ antagonisty môžu byť vhodné aj na liečenie kognitívnych porúch (Jentsch a ďalší, Psychopharmacology, 1999, 142, 78 - 84).

Ďalej bol publikovaný dôkaz genetickej súvislosti medzi „prvotne nepozorným“ subtypom ADHD (hyperaktívna porucha nedostatočnej pozornosti) a tandemovým duplikačným polymorfizmom v géne, ktorý kóduje dopamínový D₄ receptor (McCracken a ďalší, Mol. Psychiat. 2000, 5, 531 až 536). To jasne indikuje súvislosť medzi dopamínovým D₄ receptorom a ADHD, a ligandy, ktoré ovplyvňujú tento receptor môžu byť užitočné na liečenie tohto špecifického ochorenia.

Dopamínové D₃ receptory patria taktiež do podskupiny receptorov dopamínu D₂ a sú prednostne umiestnené v limbických oblastiach mozgu (Sokoloff a ďalší, *Nature*, 1990, 347, 146 - 151), ako je napríklad nucleus accumbens, kde blokáda dopamínového receptora bola spojená s antipsychotickou účinnosťou (Willner *Int. Clinical Psychopharmacology*, 1997, 12, 297 - 308). Okrem toho bolo uvedené zvýšenie úrovne D₃ receptorov v limbickej časti schizofrenického mozgu (Gurevich a ďalší, *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 225 - 232). Z toho dôvodu, D₃ receptorové antagonisy môžu poskytnúť potenciálnu antipsychotickú terapiu bez extrapyramidálnych vedľajších účinkov klasických antipsychotických liečiv, ktoré uplatňujú svoje účinky blokádou D₂ receptorov (Shafer a ďalší, *Psychopharmacology*, 1998, 135, 1 - 16; Schwartz a ďalší, *Brain Research Reviews* 2000, 31, 277 - 287).

Okrem toho, blokáda D₃ receptora vedie k miernej stimulácii v prefrontálnom kortexe (Merchant a ďalší, *Cerebral Cortex* 1996, 6, 561 - 570), ktorá by mohla byť blahodarná na negatívne symptómy a kognitívne deficity spojené so schizofréniou. Okrem toho, dopamínové D₃ antagonisy môžu obrátiť D₂ antagonistom indukovaný EPS (Millan a ďalší, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 321, R7 - R9) a nespôsobujú zmeny v prolaktíne (Reavill a ďalší, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 294, 1154 - 1165). Takže D₃ antagonistické vlastnosti antipsychotických liečiv by mohli zmenšiť negatívne symptómy a kognitívne deficity a mohli by mať za následok zlepšenie profilu vedľajších účinkov ohľadne EPS a hormonálnych zmien.

Dopamínové D₃ agonisty boli tiež považované za dôležité na liečenie schizofrénie (Wustow a ďalší, *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 391 - 404).

Sú známe rôzne účinky v súvislosti so zlúčeninami, ktoré sú ligandami rozličných subtypov serotonínových receptorov. Čo sa týka 5-HT_{2A} receptora, ktorý bol predtým uvádzaný ako 5-HT₂ receptor, boli opísané nasledujúce účinky, napr.: Antidepresívne účinky a zlepšenie kvality spánku (Meert a ďalší, *Drug. Dev. Res.*, 1989, 18, 119), zníženie negatívnych symptómov schizofrénie a extrapyramidálnych vedľajších účinkov spôsobených liečením klasickými neuroleptikami u schizofrenických pacientov (Gelders, *British J. Psychiatry*, 1989, 155 (dodatok 5), 33). Selektívne 5-HT_{2A} antagonisy môžu byť tiež užitočné na prevenciu a liečenie migrény (Script Report, „Migraine - Current trends in research and treatment“, PJB

Publications Ltd., May 1991) a úzkosti (Colpart a ďalší, Psychopharmacology, 1985, 86, 303 až 305 a Perregaard a ďalší, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1, 101 až 128).

Niektoré klinické štúdie implikujú 5-HT₂ receptorový subtyp pri agresívnom správaní. Ďalej, atypické serotonín-dopamínové antagonistické neuroleptiká majú antagonistický účinok na 5-HT₂ receptor, okrem ich dopamín blokujúcich vlastností a bolo uvedené, že majú antiagresívne správanie. (Connor a ďalší Exp. Opin. Ther. Patents. 1998, 8(4), 350 až 351).

Nedávno sa taktiež nahromadili dôkazy, ktoré podporujú názor, že selektívne 5-HT_{2A} antagonizujúce sú liečivá schopné liečiť pozitívne symptómy psychózy (Leysen a ďalší Current Pharmaceutical Design 1997, 3, 367 až 390 a Carlsson Current Opinion in CNS Investigational Drugs 2000, 2(1), 22 až 24).

Zlúčeniny, ktoré sú inhibítormi reabsorpcie 5-HT sú dobre známymi antidepressívnymi liečivami.

Zistilo sa, že 5-HT_{2C} ligandy zvyšujú účinok inhibítorov reabsorpcie 5-HT v mikrodialýzových experimentoch a zvieracích modeloch, a zlúčeniny, ktoré majú inhibičný účinok na reabsorpciu 5-HT spojený s afinitou k 5-HT_{2C} receptoru môžu byť preto obzvlášť užitočné na liečenie depresie a iných ochorení kladne reagujúcich na inhibítory reabsorpcie serotonínu (PCT patentová prihláška č. PCT/DK00/00671).

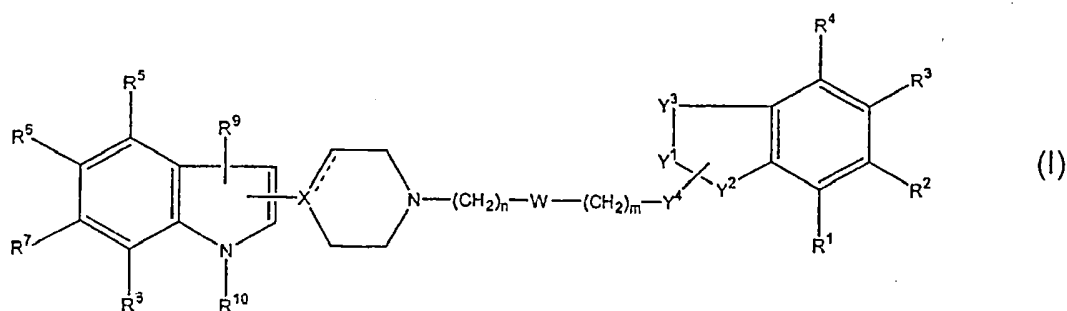
Okrem toho, dopamínové D₄ receptorové ligandy sú potenciálnymi liečivami na liečenie schizofrénie a iných psychóz, a zlúčeniny s kombinovanými účinkami na 5-HT prenášač môžu poskytovať ďalší úžitok zo zlepšeného účinku na depresívne a negatívne symptómy u pacientov so schizofróniou. Zlúčeniny s kombinovaným účinkom na dopamínový D₄ receptor a 5-HT_{2A} receptor môžu poskytovať úžitok zo zlepšeného účinku na pozitívne a negatívne symptómy schizofrénie a úžitok z účinku na depresívne alebo úzkostné symptómy. Okrem toho, dopamínové D₃ antagonistické vlastnosti antipsychotických liečiv môžu znížiť negatívne symptómy a kognitívne deficity schizofrénie a vyústiť tak do zlepšeného profilu vedľajších účinkov.

Cieľom tohto vynálezu je poskytnúť zlúčeniny, ktoré sú čiastočnými agonistami alebo antagonistami dopamínového D₄ receptora, D₃ receptora, 5-HT_{2A} receptora, 5-HT_{2C} receptora a/alebo 5-HT prenášača.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť zlúčeniny s takýmito účinkami, ktoré majú zlepšenú rozpustnosť v porovnaní s doteraz známymi zlúčeninami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú indolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

a) jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CO, CS, SO alebo SO₂ a Y⁴ je CH₂;

b) jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CH₂ a Y⁴ je CO, CS, SO alebo SO₂; alebo

c) jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CH₂ a Y⁴ je CH₂;

Y³ je Z-CH₂, CH₂-Z alebo CH₂CH₂ a Z je O alebo S; pod podmienkou, že keď Y¹ je N, Y³ nemôže byť Z-CH₂;

W je väzba alebo O, S, CO, CS, SO alebo SO₂ skupina;

n je 0 až 5, m je 0 až 5 a m + n je 1 až 10; pod podmienkou, že keď W je O alebo S, potom n ≥ 2 a m ≥ 1; keď W je CO, CS, SO alebo SO₂, potom n ≥ 1 a m ≥ 1;

X je C, CH alebo N; pod podmienkou, že keď X je C, čiarkovaná čiara znamená väzbu a keď X je N alebo CH, čiarkovaná čiara nie je väzba;

R¹ až R⁹ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, kyano, nitro, amino, hydroxy, C₁₋₆alkylamino, di-C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyl substituovaný hydroxyskupinou alebo tiolom, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, acyl, tioacyl, aryl, trifluórmetyl, trifluórmetyl-sulfonyl a C₁₋₆alkylsulfonyl;

R¹⁰ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl, C₁₋₆alkyl substituovaný hydroxyskupinou alebo tiolom, C₃₋₈cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆alkyl, acyl, tioacyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, trifluórmetylsulfonyl alebo arylsulfonyl;

alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou.

V prvom výhodnom uskutočnení vynálezu, je indol naviazaný na X cez polohu 3 indolu.

V druhom uskutočnení vynálezu, jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CO a Y⁴ je CH₂.

V treťom uskutočnení vynálezu, jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CH₂ a Y⁴ je CO.

Vo štvrtom uskutočnení vynálezu, Y¹ je dusík naviazaný na Y⁴ a jeden z Y² a Y⁴ je CO a druhý je CH₂.

V piatom uskutočnení vynálezu, Y¹ je dusík naviazaný na Y⁴, Y² je CO a Y⁴ je CH₂.

V šiestom uskutočnení vynálezu, Y¹ je dusík naviazaný na Y⁴, Y² je CH₂ a Y⁴ je CO.

V siedmom uskutočnení vynálezu, Y² je dusík naviazaný na Y⁴ a jeden z Y¹ a Y⁴ je CO a druhý je CH₂.

V ôsmom uskutočnení vynálezu, Y² je dusík naviazaný na Y⁴, Y¹ je CH₂ a Y⁴ je CO.

V deviatom uskutočnení vynálezu, Y² je dusík naviazaný na Y⁴, Y¹ je CO a Y⁴ je CH₂.

V desiatom uskutočnení vynálezu, jeden z Y¹ a Y² je N, ktorý je naviazaný na Y⁴ a druhý z Y¹ a Y² je CH₂ a Y⁴ je CH₂. Takéto zlúčeniny sú výhodné vo forme ich farmaceuticky prijateľných dvojsolí.

V ďalšom uskutočnení vynálezu, Y³ je CH₂CH₂ alebo CH₂Z.

V ešte ďalšom uskutočnení vynálezu, X je C, X je N alebo X je CH.

Substituenty R^1 až R^9 sú výhodne vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, kyano, nitro, amino, C_{1-6} alkylamino, di- C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl a trifluórmetyl a R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl alebo acyl a/alebo W je väzba a $n + m$ je 1 až 6, výhodne 3 až 6.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú čiastočnými agonistami alebo antagonistami dopamínového D_4 receptora. Veľa zlúčenín má kombinovaný účinok na afinitu k dopamínovému D_4 receptoru a dopamínovému D_3 receptoru, na afinitu k $5-HT_{2A}$ receptoru, na afinitu k $5-HT_{2C}$ receptoru a/alebo inhibičný účinok na 5-HT reabsorpciu.

Okrem toho, zlúčeniny podľa vynálezu sa považujú za užitočné na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, ako je všeobecná úzkostná porucha, panická porucha, a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, vedľajších účinkov indukovaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, kognitívnych porúch, ADHD a na zlepšenie spánku.

Z iného hľadiska poskytuje tento vynález farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú najmenej jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I ako je uvedené vyššie alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou v terapeuticky účinnom množstve spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

Z ďalšieho hľadiska poskytuje tento vynález použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I uvedenej vyššie alebo jej adičnej soli s kyselinou na výrobu lieku na liečenie vyššie uvedených porúch.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I existujú ako ich optické izoméry a takéto optické izoméry sú tiež obsiahnuté vynálezom.

Termín C_{1-6} -alkyl sa týka rozvetvenej alebo nerozvetvenej alkylovej skupiny, ktorá má od jedného do šiestich atómov uhlíka vrátane, ako je napríklad metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-propyl, pentyl a hexyl.

Podobne C_{2-6} -alkenyl alebo C_{2-6} -alkinyl znamenajú také skupiny, ktoré majú od dvoch do šiestich atómov uhlíka, obsahujúce jednu dvojitú väzbu alebo trojitú väzbu, ako je napríklad etenyl, propenyl, butenyl, etinyl, propinyl a butinyl.

Výrazy C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkyltio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkylkarbonyl a podobne znamenajú také skupiny, v ktorých C₁₋₆-alkylová skupina je určená vyššie.

Výraz C₃₋₈cykloalkyl znamená monocyklický alebo bicyklický karbocyklus, ktorý má tri až 8 C-atómov, ako je napríklad cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne.

Výraz aryl znamená karbocyklickú aromatickú skupinu, ako je napríklad fenyl, naftyl, výhodne fenyl, ktorý zahŕňa metylom substituovaný fenyl alebo naftyl.

Halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Ako bolo použité v tomto dokumente termín acyl sa týka formylu alebo C₁₋₆-alkylkarbonylu, arylkarbonylu, aryl-C₁₋₆alkylkarbonylu, C₃₋₈cykloalkylkarbonylu alebo C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkylkarbonylu a termín tioacyl je príslušný acyl, v ktorom je karbonylová skupina nahradená tiokarbonylovou skupinou.

Adičné soli zlúčenín s kyselinami podľa vynálezu môžu byť farmaceuticky prijateľné soli tvorené s netoxickými kyselinami. Príkladmi takýchto organických solí sú soli s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, šťaveľovou, bismetylénsalicylovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, asparágovou, steárovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou a teofylínoctovou kyselinou ako aj s 8-halogénteofylínmi, napríklad s 8-brómteofylínom. Príkladmi anorganických adičných solí sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou.

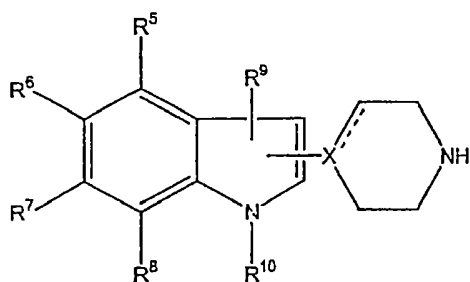
Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu alebo tie, ktoré sa vyrobili v súlade s týmto vynálezom sa môžu podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov, sirupov, atď., alebo parenterálne vo forme roztokov pre injekcie. Na prípravu takýchto farmaceutických prostriedkov sa môžu použiť spôsoby dobre známe v danej oblasti techniky, a môžu sa použiť farmaceuticky prijateľné nosiče, riedidlá, excipienty alebo iné prídavné látky bežne používané v danej oblasti techniky.

Bežne sa zlúčeniny podľa vynálezu podávajú v jednotkovej dávkovej forme, ktorá obsahuje uvedené zlúčeniny v množstve približne 0,01 až 100 mg.

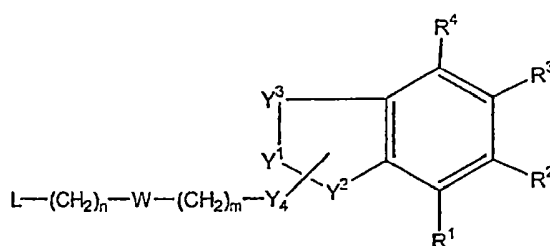
Celková denná dávka je bežne v rozmedzí približne 0,05 až 500 mg, a výhodnejšie približne 0,1 až 50 mg aktívnej zlúčeniny podľa vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť nasledujúcim spôsobom:

1) Alkyláciou piperazínu, piperidínu alebo tetrahydropyridínu všeobecného vzorca II s alkylačným derivátom všeobecného vzorca III



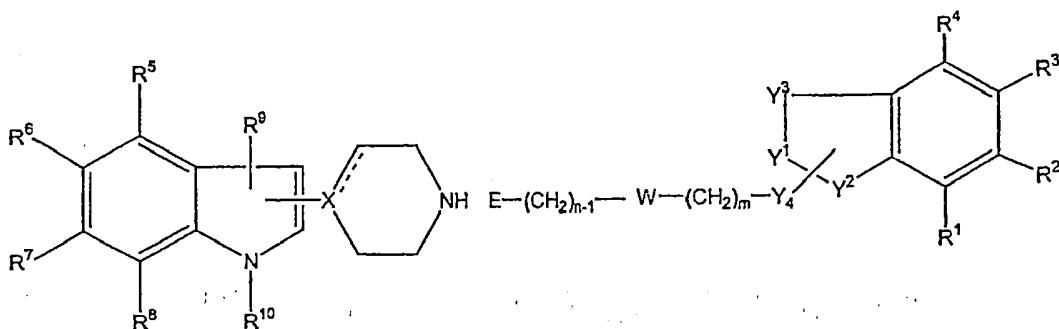
(II)



(III)

kde R^1 až R^{10} , X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W, n, m a čiarkovaná čiara sú určené vyššie, a L je odštiepiteľná skupina, ako je napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

2) Redukčnou alkyláciou amínu všeobecného vzorca II s reakčným činidlom všeobecného vzorca IV

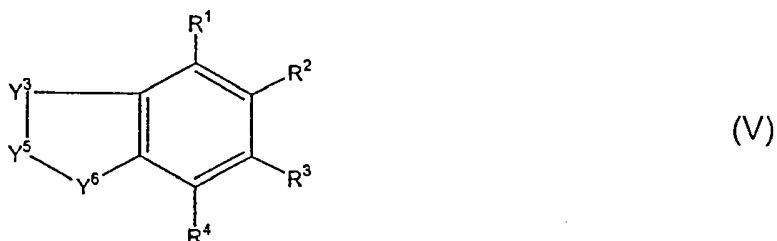
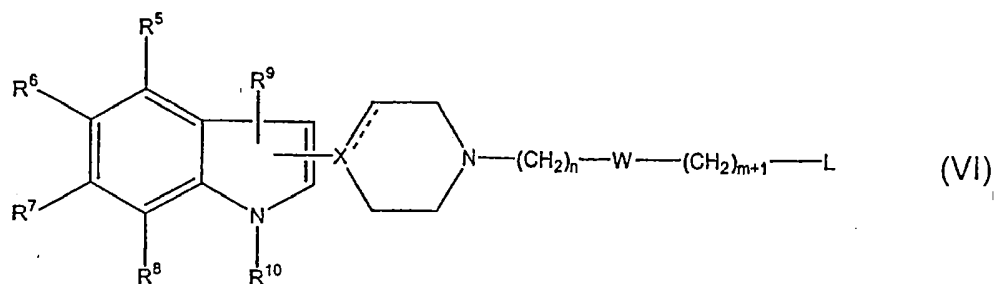


(II)

(IV)

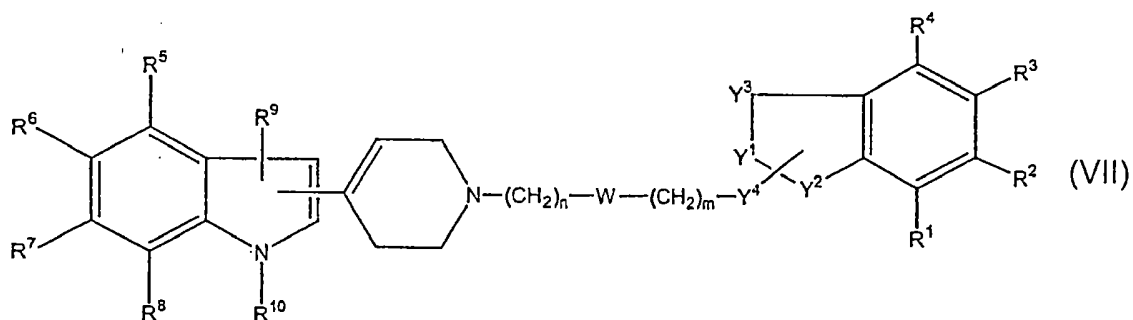
kde R^1 až R^{10} , X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W, n, m a čiarkovaná čiara sú určené vyššie, a E je aldehydová skupina alebo skupina aktivovanej karboxylovej kyseliny;

3) Alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca V s alkylačným derivátom všeobecného vzorca VI



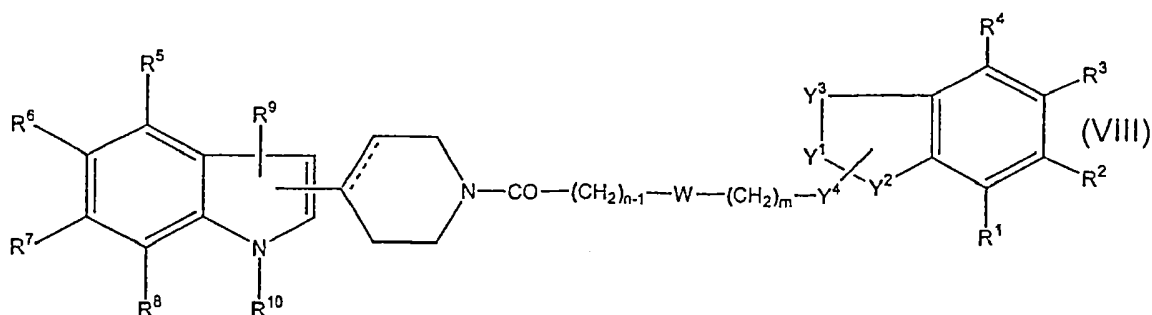
kde R^1 až R^{10} , X, Y^3 , W, n, m a čiarkovaná čiara sú určené vyššie, jeden z Y^5 a Y^6 je NH alebo N^- a druhý z Y^5 a Y^6 je CO, CS, SO, SO_2 alebo CH_2 , a L je odštiepiteľná skupina, ako je napríklad halogén, mesilát alebo tosilát; alebo

4) Redukciou dvojitej väzby v tetrahydropyridinylom kruhu u derivátov nasledujúceho všeobecného vzorca VII



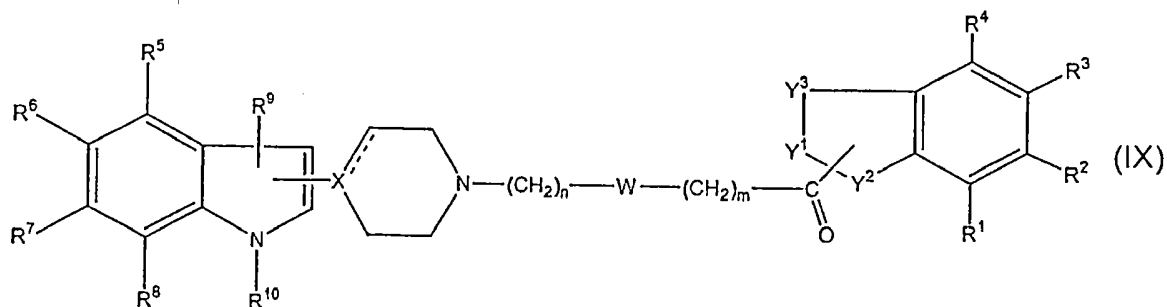
kde R^1 až R^{10} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , W, n a m sú určené vyššie;

5) Redukciou amidkarbonylu v zlúčenine všeobecného vzorca VIII



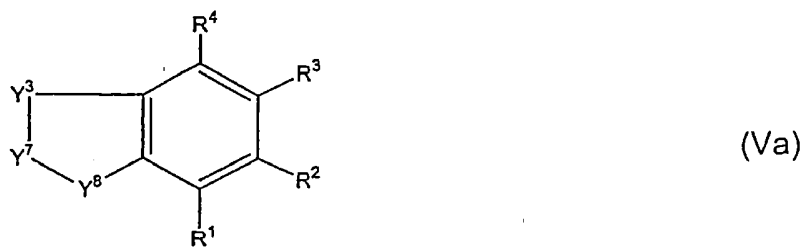
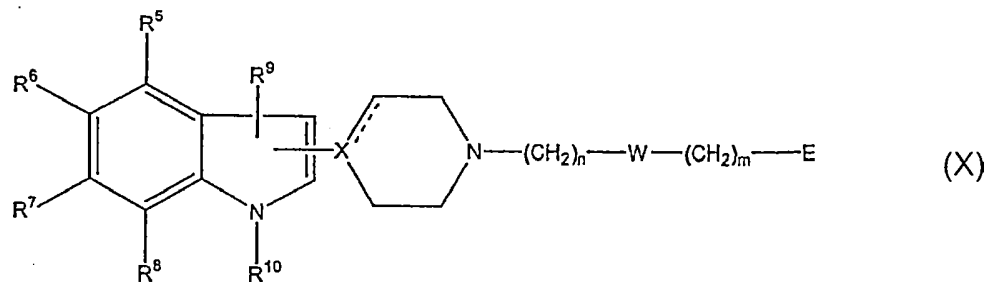
kde R^1 až R^{10} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , n , m , W a čiarkovaná čiara sú určené vyššie;

6) Redukciou amidovej skupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca IX



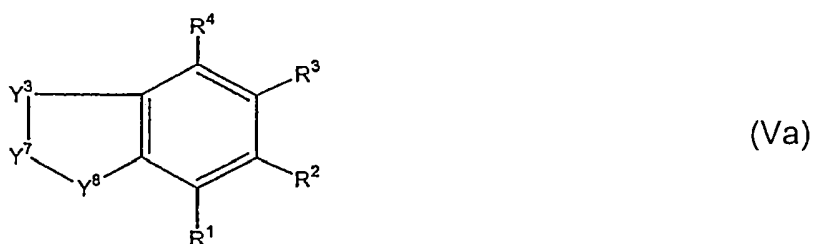
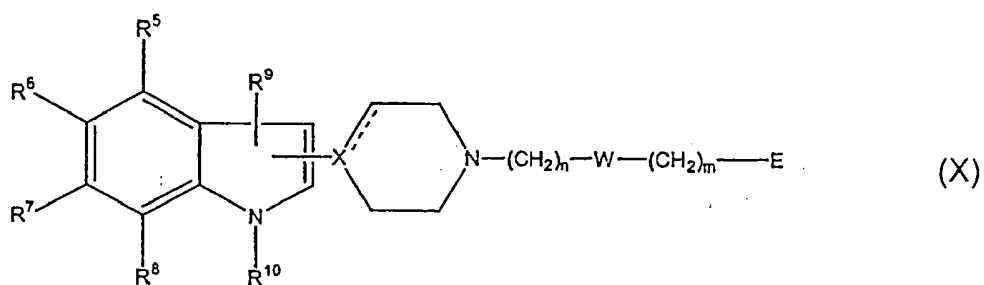
kde R^1 až R^{10} , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , n , m , W a čiarkovaná čiara sú určené vyššie;

7) Redukčnou alkyláciou derivátu všeobecného vzorca Va s acylačným derivátom všeobecného vzorca X



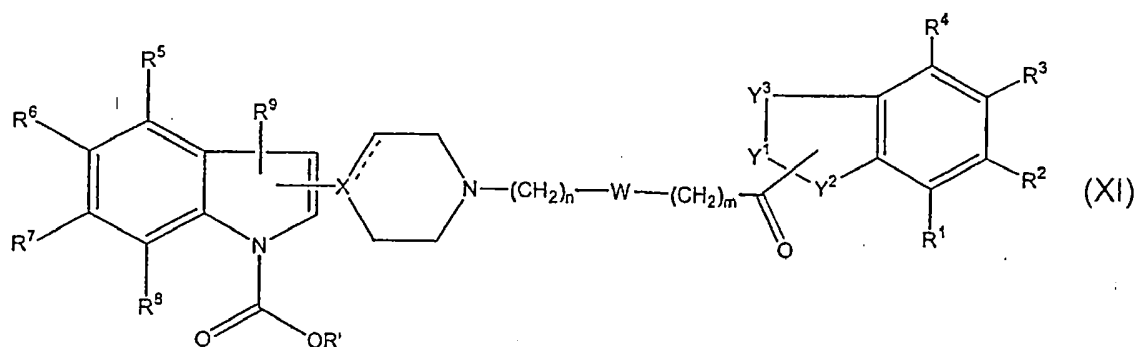
kde R^1 až R^{10} , X , Y^3 , W , n , m a čiarkovaná čiara sú určené vyššie, jeden z Y^7 a Y^8 je NH a druhý z Y^7 a Y^8 je CH_2 a E aldehyd alebo aktivovaná karboxylová kyselina;

8) Acyláciou amínu všeobecného vzorca Va s reakčným činidlom všeobecného vzorca X



kde R^1 až R^{10} , X, Y^3 , W, n, m a čiarkovaná čiara sú určené vyššie, jeden z Y^7 a Y^8 je NH a druhý z Y^7 a Y^8 je CH_2 a E aldehyd alebo aktivovaná karboxylová kyselina;

9) Štiepením polymérom viazaného derivátu všeobecného vzorca XI



kde R^1 až R^9 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X, W, n a m sú určené vyššie a $R'OH$ je hydroxyetyl- alebo hydroxymetylpolystyrén, Wangova živica alebo živica podobná polyetylén glykol-polystyrénovej živici;

a hneď nato sa zlúčenina všeobecného vzorca I izoluje ako voľná báza alebo ako jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou.

Alkylácia podľa spôsobu 1) a 3) sa obyčajne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad vo vhodnom vriacom alkohole alebo ketóne, výhodne v prítomnosti organickej alebo anorganickej bázy (uhlíčitán draselný,

diizopropyletylamín alebo trietylamín). Alternatívne sa môže alkylácia uskutočniť pri konštantnej teplote, ktorá je odlišná od teploty varu, v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel alebo v dimetylformamide (DMF), dimetylsulfoxide (DMSO), alebo *N*-metylpyrolidín-2-óne (NMP), výhodne v prítomnosti bázy.

Syntéza amínov všeobecného vzorca II, 3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolov a 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolov bola opísaná v literatúre (pozri napríklad EP-A1-465398). Alkylačné reakčné činidlá všeobecného vzorca III sú známe z literatúry (pozri Oshiro a ďalší J. Med. Chem. 2000, 43, 177 - 189 a EP-B1-512525) alebo sa môžu pripraviť spôsobmi zrejmyimi odborníkom v danej oblasti techniky (pozri napríklad Kowalski a ďalší J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 187 - 189, Mokrosz a ďalší Pharmazie 1997, 52, 432 - 428 a Misztal a ďalší Med. Chem. Res. 1992, 2, 82 - 87). Alkylačné činidlá všeobecného vzorca VI sa môžu pripraviť spôsobmi známymi odborníkom v danej oblasti techniky a amíny všeobecného vzorca V sú komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre.

Redukčná alkylácia opísaná v spôsoboch 2) a 7) sa uskutočňuje štandardnými známymi spôsobmi. Reakcia sa môže uskutočniť v dvoch krokoch, napríklad väzbovou reakciou derivátov všeobecného vzorca II/Va a reakčného činidla všeobecného vzorca IV/X štandardnými spôsobmi pomocou chloridu karboxylovej kyseliny alebo použitím väzbových reakčných činidiel, ako je napríklad dicyklo-hexylkarbodiimid, po ktorej nasleduje redukcia výsledného amidu hydridom hlinito-lítym alebo alánom. Reakcia sa môže tiež uskutočniť štandardným jednodobovým spôsobom. Karboxylové kyseliny alebo aldehydy všeobecného vzorca IV/X sa môžu pripraviť spôsobmi známymi odborníkom v danej oblasti techniky.

Alkylácia podľa spôsobu 3) sa bežne uskutočňuje ako je opísané vyššie alebo reakciou dusíkového aniónu zlúčeniny všeobecného vzorca V so zlúčeninou všeobecného vzorca VI. Dusíkový anión zlúčeniny všeobecného vzorca V sa môže pripraviť v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad dimetylformamide (DMF), dimetylsulfoxide (DMSO) alebo *N*-metylpyrolidín-2-óne (NMP), použitím silnej bázy, napríklad NaH, pred alkyláciou.

Redukcia dvojitej väzby podľa spôsobu 4) sa všeobecne uskutočňuje pomocou katalytickej hydrogenácie pri nízkom tlaku (<0,303 MPa (<3 atm)) v Parrovom prístroji alebo použitím redukčných činidiel, ako je diborán alebo

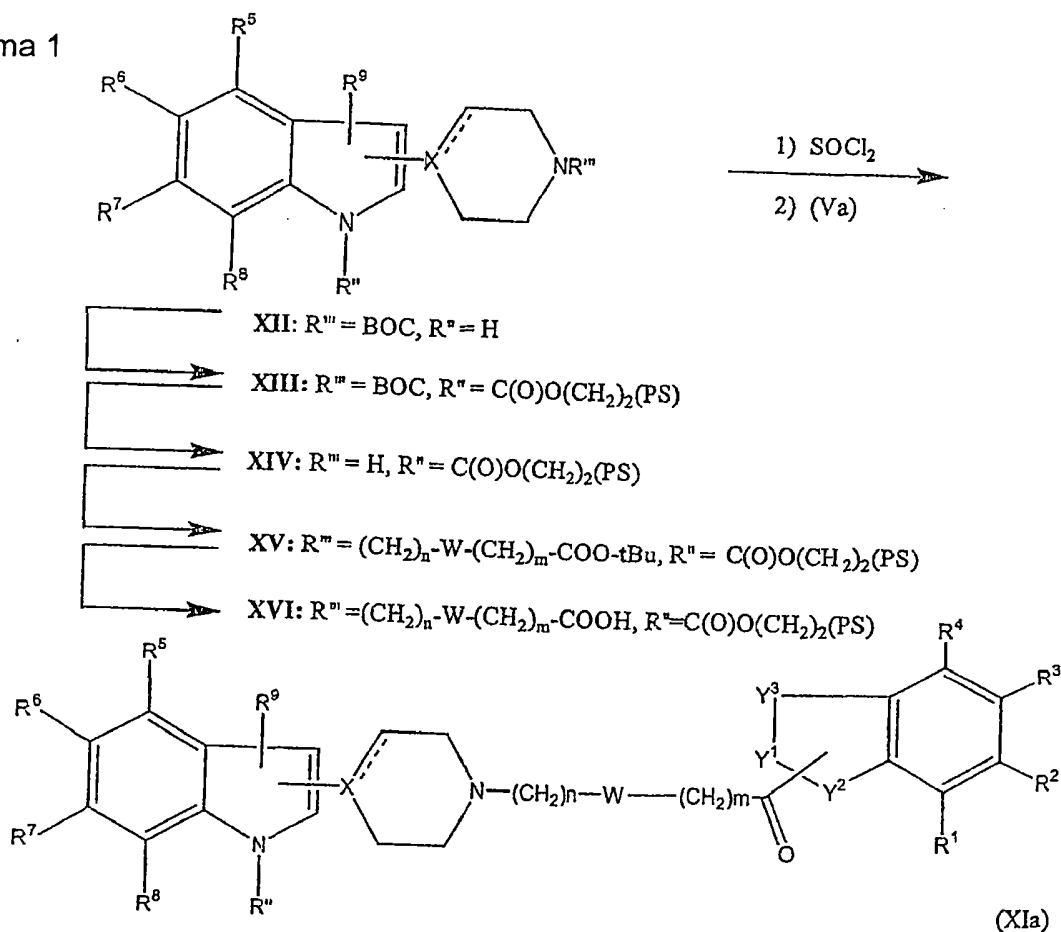
hydroboritanové deriváty, ktoré sú vyrobené *in situ* z NaBH_4 v kyseline trifluóroctovej v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán (THF), dioxán alebo dietyléter. Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa môžu pripraviť spôsobmi 1), 3), 7) a 8).

Redukcia amidových skupín podľa spôsobov 5) a 6) je najbežnejšie uskutočnená s hydridom hlinitolítym alebo alánom v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán (THF) alebo dietyléter od 0 °C do teploty refluxu. Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sa môžu pripraviť spôsobmi 2) a 3), zatiaľ čo východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca IX sa môžu pripraviť spôsobmi 1), 7) a 8).

Väzbová reakcia podľa spôsobu 8) sa bežne uskutočňuje použitím väzbových činidiel, ako je dicyklohexylkarbodiimid.

Deriváty všeobecného vzorca XI sú pripravené pomocou krokov syntézy v tuhej fáze ako je znázornené v schéme 1 nižšie. Na prvý stavebný blok vzorca XII, pripravený spôsobmi zrejmyimi odborníkom v danej oblasti techniky, sa obvykle pôsobí živicom (polystyrénom viazaný etyl-4-nitrofenylkarbonát) za použitia bázy, napríklad *N,N*-dimetylaminopyridínu a *N,N*-diizopropyletylamínu pri zvýšenej teplote (napríklad 50 až 100 °C) v aprotickom rozpúšťadle (napríklad DMF alebo DMSO) za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIII. Po odstránení ochranných skupín pomocou kyseliny trifluóroctovej (živica vzorca XIV), sa druhý rozširujúci stavebný blok sa zaviedol alkyláciou. Alkylácia sa uskutočnila pri zvýšenej teplote (50 až 100 °C) v aprotickom rozpúšťadle, ako je DMF, acetón alebo acetonitril za vzniku živice všeobecného vzorca XV. Po odstránení esteru kyseliny karboxylovej pomocou kyseliny trifluóroctovej (živica XVI), sa tretí rozširujúci stavebný blok všeobecného vzorca Va zaviedol pomocou krokov štandardnej reakcie tvorby amidu, napríklad konvertovaním karboxylovej kyseliny na zodpovedajúci chlorid kyseliny použitím tionylchloridu pri nízkej teplote v dichlórmetáne, acetonitrile alebo DMF, po čom nasleduje pôsobenie amínom. Finálny produkt sa odštiepil zo živice použitím zriedeného metoxidu sodného v zmesi metanol/tetrahydrofurán pri teplote okolia.

Schéma 1



$R'' = \text{C(O)O(CH}_2)_2(\text{PS}), \text{PS} = \text{polystyrén alebo Wangova živica}$

Príklady uskutočnenia vynálezu

Experimentálna časť

Teploty topenia sa stanovili na prístroji Büchi B-540 a sú nekorigované. Hmotnostné spektrá sa získali na Quattro MS-MS systéme z VG Biotech, Fisons Instruments. Analytické LC-MS dáta sa získali na zariadení PE Sciex API 150EX, vybavenom zdrojom IonSpray a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC systémom. LC podmienky (50 x 4,6 mm YMC ODS-A s 5 μm veľkosťou častíc) boli lineárna gradientová elúcia so zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (90:10:0,05) až zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (10:90:0,03) v priebehu 7 minút pri 2 ml/min. Čistota sa stanovila integráciou UV záznamu (254 nm). Retenčné časy R_t sú vyjadrené v minútach. Preparatívna LC-MS-separácia sa uskutočňovala na tom istom prístroji. LC podmienky (50 x 20 mm, YMC ODS-A s 5 μm veľkosťou častíc) boli lineárna gradientová elúcia so zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluór-octová (80:20:0,05) až zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (5:95:0,03) v

priebehu 7 minút pri 22,7 ml/min. Zbieranie frakcií sa uskutočňovalo pomocou split-flow MS detekcie.

^1H NMR spektrá sa zaznamenávali pri 250,13 MHz na prístroji Bruker AC 250 alebo pri 500,13 MHz na prístroji Bruker Avance DRX 500. Deuterovaný chloroform (98,8 % D) alebo dimetylsulfoxid (99,9 % D) sa použili ako rozpúšťadlá. TMS sa použil ako vnútorný referenčný štandard. Hodnoty chemického posunu sú vyjadrené v ppm hodnotách. Pre multiplicitu NMR signálov sú použité nasledovné skratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, qui = kvintet, h = heptet, dd = dvojitý dublet, dt = dvojitý triplet, dq = dvojitý kvartet, tt = triplet tripletov, m = multiplet a b = široký singlet. NMR signály zodpovedajúce protónom kyseliny sú všeobecne vynechané. Obsah vody v kryštalických zlúčeninách sa stanovil prostredníctvom Karl Fischerovej titrácie. Na stĺpcovú chromatografiu sa použil silikagél typu Kieselgel 60, 40 až 60 mesh ASTM. Pre iónovo-výmennú chromatografiu sa použil nasledovný materiál: SCX-kolóny (1 g) od Varian Mega Bond Elut®, Chrompack kat. č. 220776. Pred použitím sa SCX-kolóny pre-kondicionovali s 10% roztokom kyseliny octovej v metanole (3 ml).

Príprava medziproduktov

A) Alkylačné reakčné činidlá

1-(2-Chlóretyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón

Suspenzia hydridu sodného (3,0 g, 60% v minerálnom oleji) a dimetylformamidu (100 ml) sa udržiavala pri 15 až 18 °C, potom sa pridal roztok 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (10,0 g) v dimetylformamide (150 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 60 minút a potom sa pridal roztok 2-chlóretylacetátu (10,0 g) v dimetylformamide (50 ml) pri teplote 20 °C. Výsledná zmes sa zahrievala na 80 °C 2½ hodiny, potom sa ochladila a naliala na ľad. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a spojené organické fázy sa premyli soľankou, vysušili sa nad MgSO_4 a koncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1) za vzniku surového 1-(2-acetoxyetyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (10,2 g). Zmes surového 1-(2-acetoxy-

etyl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu, metanolátu sodného (2,5 ml, 30% v metanole) a metanolu (250 ml) sa miešala pri teplote miestnosti 16 hodín a následne na to sa skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1) za vzniku príslušného alkoholu ako červenej kryštalickej látky (4,9 g). Tento alkohol sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml) a potom sa pridal trietylamin (8,2 ml). Výsledná zmes sa ochladila na 5 až 6 °C, potom sa pridal roztok chloridu metánsulfónovej kyseliny (2 ml) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa prefiltrovala a odparila do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v dimetylformamide (50 ml), potom sa pridal chlorid lítny (4,9 g) a výsledná zmes sa zahrieva na 70 °C 5 minút. Zmes sa naliala do soľanky a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa sušili (MgSO₄), filtrovali a koncentrovali vo vákuu. Zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1) za vzniku produktu ako červeného oleja (2,9 g).

1-(3-Brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón

Suspenzia hydridu sodného (6,8 g, 60% v minerálnom oleji) a dimetylformamidu (200 ml) sa udržiavala pri teplote 20 až 25 °C, potom sa pridal roztok 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (25,0 g) v dimetylformamide (180 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 10 minút, potom sa pridal roztok 1,3-dibrómpropánu (172 g) v dimetylformamide (150 ml) pri teplote 20 až 35 °C. Výsledná zmes sa miešala pri teplote 30 °C 20 minút a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa nalial na ľad a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyli soľankou, sušili (MgSO₄) a koncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1) za vzniku produktu ako žltého oleja (27 g).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

1-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón
z 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

1-(5-Brómpentán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ón
z 3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu a 1,5-dibrómpentánu

4-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ón
z 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(1*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

2-(3-Hydroxypropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón
z 3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu a 3-brómpropanolu

2-(4-Brómbután-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón
z 3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu a 1,4-dibrómbutánu

1-(3-Brómpropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón

Zlúčenina 2-(3-hydroxypropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ón sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml), potom sa pridal trietylamín (5,2 ml). Výsledná zmes sa ochladila na 6 až 11 °C a potom sa pridal roztok chloridu metánsulfónovej kyseliny (1,4 ml) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa miešala pri 5 °C 10 minút, potom sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v acetóne (250 ml), potom sa pridal bromid lítny (6,5 g) a výsledná zmes sa nechala vriť za refluxu 2 hodiny. Zmes sa naliala do soľanky a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa sušili (MgSO₄), filtrovali a koncentrovali vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etyl-acetát/heptán 1:2) za vzniku produktu ako žltého oleja (2,7 g).

3-Chlór-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)propán-1-ón

Roztok 3-chlórpropanoylchloridu (10,5 g) v tetrahydrofuráne (400 ml) sa ochladil pod 6 °C, potom sa pridal roztok 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu (10,0 g). Výsledná zmes sa miešala pri 10 °C 30 minút, potom sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa podrobil štandardnému vodnému spôsobu, po ktorom nasledovalo čistenie bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán 1:1) za vzniku produktu ako bezfarebného oleja (10 g).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

3-Bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)propán-1-ón
z 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu a 3-brómpropanoylchloridu

4-Chlór-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-ón
z 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu a 4-chlórbutanoylchloridu

4-Chlór-1-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-ón
z 3,4-dihydro-2*H*-chinolínu a 4-chlórbutanoylchloridu

Príprava tuhých podporných medziproduktov

Príprava 4-nitrofenyloxykarbonyloxyetylpolystyrénu

2 litrová banka s guľatým dnom sa naplnila hydroxyetylpolystyrénom (62,9 g, 83 mmol, komerčne dostupný od Rapp Polymere, kat. č. HA 1 400 00), *N*-metylmorfolínom (20 ml, 183 mmol) a suchým dichlórmetánom (900 ml). Suspenzia sa ochladila na ľadovom kúpeli a v priebehu 5 minút sa pridal 4-nitrofenylchlórformiát rozpustený v suchom dichlórmetáne (400 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 16 hodín. Živica sa odfiltrovala a premyla suchým dichlórmetánom (5 x 200 ml). Živica sa vysušila vo vákuu (20 °C, 72 hodín) za vzniku v nadpise uvedenej živice (79,6 g).

Príprava polymérom viazaného 7-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu

100 ml banka s guľatým dnom sa naplnila 4-nitrofenyloxykarbonyloxyetylpolystyrénom (4,0 g, 4,3 mmol), 7-chlór-3-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yl)-1*H*-indolom (2,7 g, 8,1 mmol), diizopropyletylamínom (3,5 ml, 20,2 mmol), 4-dimetylaminopyridínom (0,5 g, 4 mmol) a suchým dimetylformamidom (50 ml). Zmes sa miešala pri 90 °C 72 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti, sa živica odfiltrovala a premyla suchým dimetylformamidom (3 x 25 ml), suchým acetonitrilom (3 x 25 ml) a suchým dichlórmetánom (3 x 25 ml). Živica sa preniesla do skleneného valca s fritou a trojcestnou spojkou v spodnej časti. Na živicu sa potom pôsobilo 20 minút 60 ml zmesi 1:1 dichlórmetán a kyselina trifluóroctová obsahujúca anizol (2 %, objem.) a metionín (0,2 %, objem.) za použitia prúdu dusíka na miešanie živice (Pozor: vývoj oxidu uhličitého). Živica sa potom odfiltrovala a premyla suchým dichlórmetánom (25 ml) a zmesou 1:1 dichlórmetán:trietylamín (3 x 25 ml) a suchým

dichlórmetánom (3 x 25 ml). Živica sa sušila vo vákuu (20 °C, 20 hodín) za vzniku v nadpise uvedenej živice (3,8 g).

Nasledujúce polymérom viazané zlúčeniny za pripravili podobným spôsobom:

4-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indol

4-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indol

5-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indol

5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indol

6-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indol

Príprava polymérom viazanej kyseliny 3-[4-(7-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]-propiónovej

25 ml banka s guľatým dnom sa naplnila polymérom viazaným 7-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolom (1,0 g, 0,98 mmol), trietylaminom (80,2 ml), *tert*-butyl-3-brómpropionátom a suchým acetonitrilom (5 ml). Zmes sa miešala pri 80 °C 3 hodiny. Po ochladení na teplotu miestnosti sa živica odfiltrovala a premyla suchým acetonitrilom (3 x 10 ml) a suchým dichlórmetánom (3 x 10 ml). Na živicu sa potom pôsobilo 20 minút 8 ml zmesi 1:1 dichlórmetán a kyselina trifluóroctová obsahujúca anizol (2 %, objem.) a metionín (0,2 %, objem.) (Pozor: vývoj oxidu uhličitého). Živica sa potom odfiltrovala a premyla suchým dichlórmetánom (10 ml) a zmesou 1:1 dichlórmetán:trietylamin (3 x 10 ml) a suchým dichlórmetánom (3 x 10 ml). Živica sa sušila vo vákuu (20 °C, 20 hodín) za vzniku v nadpise uvedenej živice (1,0 g).

Nasledujúce polymérom viazané zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

kyselina 3-[4-(4-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]propiónová

kyselina 3-[4-(4-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]propiónová

kyselina 3-[4-(5-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]propiónová

kyselina 3-[4-(6-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]propiónová

kyselina 4-[4-(4-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]maslová

kyselina 4-[4-(4-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]maslová

kyselina 4-[4-(5-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]maslová

kyselina 4-[4-(5-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]maslová
kyselina 4-[4-(7-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]maslová
kyselina 5-[4-(4-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]pentánová
kyselina 5-[4-(5-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]pentánová
kyselina 5-[4-(7-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]pentánová
kyselina 6-[4-(4-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]hexánová
kyselina 6-[4-(4-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]hexánová
kyselina 6-[4-(5-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]hexánová
kyselina 6-[4-(6-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]hexánová
kyselina 6-[4-(7-chlór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]hexánová

Príprava zlúčenín podľa vynálezu

Príklad 1

1a) 5-Fluór-3-{1-[2-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)etyl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (0,3 g), 1-(2-chlóretyl)-3,4-dihydrochinolín-2-(1*H*)-ónu (0,41 g) a trietylamínu (0,75 g) v dimetylformamide (5 ml) a butanóne (10 ml) sa nechala vrieť za refluxu 6 hodín. Zmes sa potom skoncentrovala vo vákuu a zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamín 90:10:5) za vzniku surového produktu, ktorý sa izoloval ako hydrochloridová soľ z acetónu vo forme bielej kryštalickej látky (0,04 g). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,00 - 2,25 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 1H), 3,10 - 3,30 (m, 4H), 3,70 (d, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 5H), 7,50 (d, 1H), 10,95 (široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 392 (MH⁺), 174.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

1b) 5-Fluór-3-{1-[3-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,90 - 2,15 (m, 6H), 2,95 - 3,15 (m, 7H), 3,55 - 3,60 (m, 6H), 6,90 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 406 (MH⁺), 188.

1c) 5-Fluór-3-{1-[4-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 2-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-1(2*H*)-ónu.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,90 - 3,15 (7H), 3,40 - 3,65 (m, 6H), 6,90 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 10,75 (široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 420 (MH⁺).

Příklad 2

2a) 5-Fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (5,0 g), 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydroizochinolín-2(1*H*)-ónu (7,7 g) a uhličitanu draselného (7,0 g) v dimetylformamide (40 ml) sa zahrieva pri 100 °C 2½ hodiny. Zmes sa potom ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát, potom etylacetát/etanol 90:10) za vzniku produktu ako oranžového oleja (9,1 g). V nadpise uvedená zlúčenina (1,8 g voľnej bázy) sa izolovala ako hydrochloridová soľ z tetrahydrofuránu ako biela kryštalická zlúčenina (1,5 g). teplota topenia 210 až 212 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,00 - 2,20 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 3H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,55 široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 406 (MH⁺).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

2b) 5-Fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(5-brómpentán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 199 až 200 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 12,20 (široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 434 (MH⁺).

2c) 5-Chlór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 142 až 146 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,95 - 2,15 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,15 (3H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,30 (široký s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS *m/z*: 422 (MH⁺), 188.

2d) 5-Chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 229 až 231 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 2,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,05 (široký s, 1H), 11,10 (s, 1H). MS *m/z*: 436 (MH⁺).

2e) 5-Chlór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(5-brómpentán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 206 až 209 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 4H), 3,10 - 3,25 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,90 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,20 (široký s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS m/z: 450 (MH⁺), 299.

2f) 7-Chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

zo 7-(chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia 253 až 254 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,05 - 2,25 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 5H), 7,70 (d, 1H), 10,60 (široký s, 1H), 11,30 (s, 1H). MS m/z: 436 (MH⁺), 289.

2g) 5-Fluór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 4-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ónu. Teplota topenia 83 až 92 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 4H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,45 (široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 422 (MH⁺), 273.

2h) 5-Chlór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-chlór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 4-(4-brómbután-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-3(4*H*)-ónu. Teplota topenia 222 až 224 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 4H), 3,00 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,00 - 7,10 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,30 (široký s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS m/z: 438 (MH⁺), 291, 204.

Príklad 3

3a) 5-Fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

Zmes 5-fluór-3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolu (3,0 g) a uhličitanu draselného (6,2 g) v butanóne (250 ml) sa zahriala na teplotu refluxu, nasledovalo pridanie 1-(3-brómpropán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu (5,0 g) v butanóne (50 ml). Výsledná zmes sa varila za refluxu 10 hodín, prefiltrovala sa a skoncentrovala vo vákuu (7,7 g). Zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/trietylamin 100:5) za získania surového produktu, ktorý sa kryštalizoval zo zmesi tetrahydrofurán/etylacetát. V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako oxalátová soľ z acetón/tetrahydrofuránu ako žltkastá kryštalická látka (1,7 g). Teplota topenia: 203 až 206 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 3H), 7,35 - 7,45 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 11,50 (s, 1H). MS *m/z*: 404 (MH⁺), 218.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

3b) 5-Fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(4-brómbutánu-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia: 124 až 125 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,80 (q, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (d, 1H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 3,15 - 3,30 (m, 3H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 10,70 (široký s, 1H), 11,50 (s, 1H). MS *m/z*: 418 (MH⁺), 231.

3c) 5-Fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

z 5-fluór-3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl)-1*H*-indolu a 1-(5-brómpentán-1-yl)-3,4-dihydrochinolín-2(1*H*)-ónu. Teplota topenia: 205 až 207 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,35 (t, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,75 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 11,50 (s, 1H). MS m/z: 432 (MH⁺), 245.

Príklad 4

5-Fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

Zmes 5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indolu (3,5 g), etanolu (100 ml), kyseliny octovej (100 ml) a oxidu platnatého (0,4 g) sa trepala pri tlaku 0,303 MPa (3 atm) počas 16 hodín. Zmes sa prefiltrovala, odparila vo vákuu na približne 100 ml, ktorá sa následne naliala na ľad a pridal sa vodný roztok amoniaku do zásaditého pH. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a spojené organické fázy sa premyli soľankou, sušili (MgSO₄) a skoncentrovali vo vákuu. Zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/trietylamin 100:4) za získania surového produktu (2,0 g). V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako hydrochloridová soľ z etylacetátu ako biela kryštalická látka (2,0 g). Teplota topenia 212 až 213 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,55 (široký s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 420 (MH⁺), 273, 202.

Príklad 5

5a) 5-Fluór-1-metyl-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

Suspenzia hydridu sodného (0,5 g, 60% v minerálnom oleji) a dimetylformamidu (60 ml) sa udržiaval pri teplote 22 až 24 °C, nasledovalo pridanie roztoku

5-fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu (4,9 g) v dimetylformamide (50 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 25 minút, nasledovalo pridanie roztoku metyljodidu (2,0 g) v dimetylformamidu (15 ml) pri teplote 22 až 27 °C. Výsledná zmes sa miešala pri teplote 22 °C 1 hodinu a naliala sa na ľad. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a spojené organické fázy sa premyli soľankou, sušili (MgSO₄) a skoncentrovali vo vákuu. Surový produkt sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/heptán/trietylamín 50:50:5) za získania produktu ako pomarančového oleja (2,4 g). V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako oxalátová soľ z acetónu ako biela kryštalická látka (0,6 g). Teplota topenia: 188 až 189 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,85 - 2,05 (m, 4H), 2,10 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 7,35 - 7,45 (m, 2H). MS m/z: 420 (MH⁺), 188.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

5b) 5-Fluór-1-metyl-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu a metyljodidu. Teplota topenia 177 až 179 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,35 - 7,45 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 11,40 (široký s, 1H). MS m/z: 434 (MH⁺).

5c) 1-(Bután-1-yl)-5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

z 5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indolu a butylbromidu. Teplota topenia 152 až 154 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,90 (t, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,80

(s, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 2H). MS m/z: 474 (MH⁺), 231.

Príklad 6

6a) 5-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (3,0 g), butanónu (200 ml), tetrahydrofuránu (100 ml), metanolu (50 ml) a trietylamínu (2,4 ml) sa zahriala na teplotu refluxu, nasledovalo pridanie roztoku 3-chlór-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-propán-1-ónu (3,5 g) v butanóne (60 ml). Zmes sa varila za refluxu 30 hodín, nasledovalo pridanie ďalšieho množstva 3-chlór-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-propán-1-ónu (2,0 g) a trietylamínu (1,6 ml) v tetrahydrofuráne (50 ml). Výsledná zmes sa varila za refluxu ďalších 12 hodín. Zmes sa ochladila, prefiltrovala, skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamín 100:4:4) za získania surového produktu. V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako oxalátová soľ z acetónu ako biela kryštalická látka (0,75 g). Teplota topenia: 206 až 209 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,95 (q, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 2,80 (t, 0,8H), 2,90 (t, 1,2H), 2,90 - 3,10 (m, 5H), 3,30 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,65 (s, 1,20H), 4,70 (s, 0,8H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 5H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 406 (MH⁺), 231.

Nasledujúca zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom:

6b) 7-Chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

zo 7-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 3-bróm-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-propán-1-ónu.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,05 - 2,25 (m, 4H), 2,80 (t, 0,8H), 2,95 (t, 1,2H), 3,00 - 3,20 (m, 5H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 4,65 (s, 1,2H), 4,75 (s, 0,8H), 7,00 (t, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 10,70 (široký s, 1H), 11,30 (s, 1H). MS m/z: 422 (MH⁺), 247.

6c) 5-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol, hydrochlorid

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 4-chlór-1-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-bután-1-ónu. Teplota topenia 158 až 162 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 2,20 (m, 6H), 2,60 - 2,75 (m, 4H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 7,05 - 7,25 (m, 6H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,45 (široký s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS m/z: 436 (MH⁺), 303.

Príklad 7

5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (3,0 g), butanónu (200 ml), tetrahydrofuránu (200 ml), metanolu (30 ml), jodidu draselného (11,4 g) a trietylamínu (7,6 ml) sa zahriala do refluxu, následne sa pridal roztok 4-chlór-1-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-ónu (14,6 g) v butanóne (50 ml). Zmes sa nechala vrieť za refluxu 2 hodiny, za horúca sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamín 100:5:5), čím sa získal surový produkt. V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako voľná báza z etylacetátu vo forme bielej kryštalickej látky (0,9 g). Teplota topenia 146 až 148 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,00 (q, 2H), 2,30 (q, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,75 (t, 0,8H), 2,80 - 3,00 (m, 3,2H), 3,65 (t, 2H), 4,60 (s, 1,2H), 4,70 (s, 0,8H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 10,85 (s, 1H). MS m/z: 420 (MH⁺), 202.

Príklad 8

5-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (3,0 g), butanónu (200 ml) a trietylamínu (8,9 ml) sa zahriala do refluxu, následne sa pridal roztok 4-chlór-1-(3,4-

dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-ónu (15,2 g) v butanóne (80 ml). Zmes sa nechala vriieť za refluxu 6 hodín. Výsledná zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok a čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát/etanol/trietylamin 100:4:4), čím sa získal surový produkt. V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako voľná báza z etylacetátu vo forme bielej kryštalickej látky (0,6 g). Teplota topenia 172 až 175 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 2,00 (q, 2H), 2,30 (q, 2H), 2,40 (q, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 1,8H), 2,80 - 3,00 (m, 3,2H), 3,70 (t, 2H), 4,60 (s, 1,2H), 4,70 (s, 0,8H), 7,05 (d, 1H), 7,10 - 7,25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 11,00 (s, 1H). MS *m/z*: 436 (MH⁺), 202.

Príklad 9

9a) 5-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

Suspenzia hydridu hlinitolítneho (0,94 g) v tetrahydrofuráne (40 ml) sa miešala pri 5 °C, následne sa pridala koncentrovaná kyselina sírová (1,2 g) v tetrahydrofuráne (20 ml). Zmes sa miešala pri 7 °C 60 minút, následne sa pridala 5-fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol (2,0 g) v tetrahydrofuráne (60 ml). Výsledná zmes sa miešala pri 5 °C 60 minút a nasledovalo štandardné spracovanie. Zvyšok a čistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: etylacetát), čím sa získal surový produkt vo forme bezfarebného oleja. V nadpise uvedená zlúčenina sa izolovala ako dihydrochloridová soľ z tetrahydrofuránu vo forme bielej kryštalickej látky (1,0 g). Teplota topenia 230 až 236 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,95 (t, 2H), 2,00 - 2,30 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,95 - 3,20 (m, 5H), 3,30 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 6,20 (široké s, 1H), 6,70 (široké s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,95 (široké s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS *m/z*: 392 (MH⁺), 259.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom:

9b) 5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 207 až 212 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (s, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,20 (q, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 2H), 2,95 - 3,25 (m, 4H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,35 (s, 4H), 3,55 (d, 2H), 4,65 (široké s), 5,55 - 6,95 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 11,75 (široké s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 406 (MH⁺), 274.

9c) 5-Fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 155 až 158 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,30 - 1,45 (m, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,75 - 1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,20 (q, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 5H), 3,35 (s, 4H), 3,55 (d, 2H), 5,05 (široké s), 6,70 - 7,15 (m, 4H), 6,90 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 10,75 (široké s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 420 (MH⁺), 287.

9d) 5-Chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-chlór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 201 až 204 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,95 (t, 2H), 2,00 - 2,25 (m, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 5H), 3,30 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 6,40 (široké s), 6,65 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,85 (široké s, 1H), 11,20 (s, 1H). MS m/z: 408 (MH⁺), 275.

9e) 5-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 140 až 145 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (s, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,00 - 2,25 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,95 - 3,25 (m, 5H), 3,35 (s, 4H), 3,55 (d, 2H), 6,75 (široké s, 1H), 6,90 (široké s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,70 (široké s, 1H), 11,20 (s, 1H). MS *m/z*: 422 (MH⁺), 289, 188.

9f) 5-Chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-chlór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 101 až 106 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,30 - 1,45 (m, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,00 - 2,25 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,95 - 3,25 (m, 5H), 3,35 (s, 4H), 3,55 (d, 2H), 6,80 (široké s, 1H), 6,90 - 7,15 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,70 (široké s, 1H), 11,20 (s, 1H). MS *m/z*: 436 (MH⁺), 303.

9g) 7-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

zo 7-chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 214 až 219 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (s, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,30 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,35 (s, 4H), 3,55 (d, 2H), 6,70 (široké s, 1H), 6,85 (široké s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 10,80 (široké s, 1H), 11,30 (s, 1H). MS *m/z*: 422 (MH⁺), 289, 188.

9h) 5-Fluór-1-metyl-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-1-metyl-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 202 až 206 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 4H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 2,95 - 3,15 (m, 5H), 3,25 - 3,35 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,65 (široké s, 1H), 6,80 (široké s, 1H), 6,90 - 7,10 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 10,90 (široké s, 1H). MS m/z: 406 (MH⁺), 273.

9i) 5-Fluór-1-metyl-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, oxalát

z 5-fluór-1-metyl-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 123 až 125 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,10 (d, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 5H), 3,20 - 3,30 (m, 4H), 3,50 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,45 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H). MS m/z: 420 (MH⁺), 287.

9j) 5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 179 až 186 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 2,95 - 3,25 (m, 5H), 3,25 - 3,40 (m, 4H), 3,55 (d, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 6,55 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,70 - 6,80 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 10,80 (široké s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 408 (MH⁺), 273, 190.

9k) 5-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dihydrochlorid

z 5-chlór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indolu, teplota topenia 186 až 190 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 4H), 2,95 - 3,25 (m, 5H), 3,25 - 3,40 (m, 4H), 3,55 (d, 2H), 4,15 - 4,20 (m, 2H), 6,55 (t,

1H), 6,65 (d, 1H), 6,70 - 6,80 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,50 (široké s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS m/z: 424 (MH⁺), 289, 190.

9l) 5-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indolu, teplota topenia 220 až 223 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,85 - 2,00 (m, 2H), 2,05 - 2,10 (m, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 4H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,15 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,70 (široké s, 1H), 6,90 (široké s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 11,10 (široké s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS m/z: 390 (MH⁺), 203, 146.

9m) 5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indolu, teplota topenia 198 až 200 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60 - 1,75 (m, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 4H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,15 - 3,30 (m, 4H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,80 (široké s, 1H), 6,90 - 7,20 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 10,95 (široké s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS m/z: 404 (MH⁺), 271, 217.

9n) 5-Fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indol, dihydrochlorid

z 5-fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridín-4-yl}-1H-indolu, teplota topenia 167 až 169 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,30 - 1,45 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 3H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 6,10 (s, 1H),

6,80 - 7,25 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 11,00 (s, široké s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS m/z: 418 (MH⁺), 231, 188.

Príklad 10

10a) 4-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

Polymérom viazaná kyselina 3-[1-(4-fluór-1*H*-indol-3-yl)piperidín-1-yl]propiónová (0,1 g, 0,08 mmol) v suchom dichlórmetáne (1 ml) sa zmiešali v reakčnej skúmavke. Zmes sa ochladila na 0 °C a 2 hodiny sa na ňu pôsobilo 2M roztokom tionylchloridu (0,4 ml, 0,8 mmol) v dichlórmetáne. Živica sa odfiltrovala a premyla suchým dichlórmetánom (3 x 1 ml), opäť suspenzovala v dichlórmetáne (1 ml), a pri teplote miestnosti sa 3 hodiny na ňu pôsobilo 3,4-dihydro-1*H*-izochinolínom (0,05 g, 0,4 mmol). Živica sa odfiltrovala a premyla dichlórmetánom (3 x 1 ml), 1:1 zmesou dichlórmetánu:trietylamínu (3 x 1 ml) a suchým dichlórmetánom (3 x 1 ml). Na živicu sa pôsobilo 1 hodinu 1 ml zmesi metoxidu sodného (2 ml, 5N metoxid sodného v metanole), metanolu (50 ml) a tetrahydrofuránu (50 ml). Po filtrácii sa živica premyla metanolom (1 ml). Spojené filtráty sa vložili do vopred pripravenej ionexovej kolóny (500 mg SCX kolóna, komerčne k dispozícii z Analytical Instruments, časť č. 1210-2040), premyli acetonitrilom (1 ml) a metanolom (1 ml). Produkt sa eluoval 4M amoniakom v metanole. Po odparení prchavých rozpúšťadiel sa surový produkt čistil preparatívnou HPLC chromatografiou na reverznej fáze. Výsledný roztok sa najprv vložil do vopred pripravenej iónovo-výmennej kolóny, neskôr premyl acetonitrilom (1 ml) a metanolom (1 ml). Produkt sa eluoval 4M amoniakom v metanole. Odparením prchavých rozpúšťadiel sa poskytla v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltého oleja (5 mg, 12 μmol). LC/MS (m/z) 406 (MH⁺), RT = 3,61, čistota: 66%.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom (10b až 10m) alebo použitím 3,4-dihydro-2*H*-chinolínu (10n až 10z):

10b) 4-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 3,69, čistota: 93%

10c) 4-Fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 448 (MH⁺), RT = 3,81, čistota: 97%

10d) 4-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 3,86, čistota: 97%

10e) 4-Chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 3,87, čistota: 81%

10f) 4-Chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 3,97, čistota: 86%

10g) 5-Fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 434 (MH⁺), RT = 3,67, čistota: 93%

10h) 5-Fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 448 (MH⁺), RT = 3,79, čistota: 89%

10i) 6-Chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 3,80, čistota: 85%

10j) 6-Chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 3,98, čistota: 87%

10k) 7-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 3,85, čistota: 98%

10l) 7-Chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 3,85, čistota: 96%

10m) 7-Chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 3,96, čistota: 97%

10n) 4-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 406 (MH⁺), RT = 3,67, čistota: 82%

10o) 4-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 3,78, čistota: 84%

10p) 4-Chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 3,85, čistota: 97%

10q) 4-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 3,97, čistota: 92%

10r) 5-Fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 406 (MH⁺), RT = 3,63, čistota: 97%

10s) 5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 3,73, čistota: 96%

10t) 5-Fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 434 (MH⁺), RT = 3,76, čistota: 97%

10u) 5-Fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 448 (MH⁺), RT = 3,88, čistota: 97%

10v) 6-Chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 3,88, čistota: 90%

10w) 6-Chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 4,09, čistota: 96%

10x) 7-Chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 3,91, čistota: 98%

10y) 7-Chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 3,93, čistota: 96%

10z) 7-Chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 4,05, čistota: 97%

Príklad 11

11a) 5-Fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dioxalát

Zmes 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu (5,0 g), trietylamínu (6,35 ml) a tetrahydrofuránu (500 ml) sa ochladila na 7 °C a následne sa pridala zmes anhydridu kyseliny jantárovej (2,5 g) v tetrahydrofuráne (50 ml). Zmes sa miešala pri teplote 8 až 10 °C 2 hodiny a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a organická fáza sa premyla studeným 2N vodným roztokom HCl a soľanky. Organická fáza sa vysušila (MgSO₄), prefiltrovala a skoncentrovala v vákuu (6,4 g). Zvyšok (1,5 g) a 3,4-dihydro-1*H*-izochinolín (0,63 g) sa rozpustili v zmesi acetonitrilu (25 ml) a dimetylformamidu (10 ml), výsledná zmes sa ochladila (5 °C) a následne sa pridal 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (1,0 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 16 hodín, prefiltrovala a naliala do soľanky. Vodná fáza sa extrahovala etylacetátom a tetrahydrofuránom, spojená organická fáza sa premyla soľankou, vysušila (MgSO₄) a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa prečistil bleskovou chromatografiou na silikagéli (eluent: etylacetát), čím sa získala biela tuhá látka (1,0 g), ktorá sa následne pridala pri 5 až 10 °C do zmesi alánu v tetrahydrofuráne (100 ml). Alán sa pripravil z hydridu hlinitolítneho (0,55 g) a koncentrovanej kyseliny sírovej (0,72 g). Zmes sa uhasila pridaním vody (1 ml), 15% vodného roztoku hydroxidu sodného (0,5 ml) a vody (2,5 ml), a výsledná zmes sa vysušila (MgSO₄), prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. V nadpise uvedená zlúčenina sa vykryštalizovala z acetónu vo forme dioxalátovej soli (0,8 g).

Teplota topenia 105 až 111 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75 (s, 4H), 1,85 - 2,05 (m, 2H), 2,10 (d, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 9H), 3,25 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 7,10 - 7,25 (m, 5H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 406 (MH⁺), 273, 188.

Nasledujúca zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom:

11b) 5-Fluór-3-{1-[4-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol, dioxalát

z 5-fluór-3-(piperidín-4-yl)-1*H*-indolu a 6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1*H*-izochinolínu, teplota topenia 98 až 105 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75 (s, 4H), 1,85 - 2,00 (m, 2H), 2,10 (d, 2H), 2,90 - 3,15 (m, 9H), 3,30 (s, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,75 (d, 6H), 4,10 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 11,05 (s, 1H). MS m/z: 466 (MH⁺), 273, 248.

Farmakologické testy

Zlúčeniny podľa vynálezu sa testovali dobre známymi a spoľahlivými testami.

Testy boli nasledovné:

Inhibícia viazania [³H]YM-09151-2 na ľudské dopamínové D₄ receptory

Týmto spôsobom sa pomocou liečiv určila *in vitro* inhibícia viazania [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) na membrány ľudských klonovaných dopamínových D_{4.2} receptorov exprimovaných v CHO-bunkách. Spôsob modifikovaný z NEN Life Science Products, Inc., technických dátový certifikát PC2533-10/96.

V tabuľke 1 nižšie sú uvedené výsledky testu.

Tabuľka 1

Väzbové údaje (IC₅₀ hodnoty v nM alebo % inhibície viazania pri 50 nM) (nt. znamená netestované)

Zlúčenina č.	D ₄ -väzba	Zlúčenina č.	D ₄ -väzba	Zlúčenina č.	D ₄ -väzba
1a	92%	3a	0,71	10e	25%
1b	97%	3b	5,0	10f	17%
1c	95%	3c	15	10g	65%
2a	0,58	4	4,8	10h	50%

2b	12	9l	0,51	10i	94%
2c	0,69	9m	17	10j	70%
2d	8,0	9n	53	10k	95%
2e	12	10a	93%	10l	82%
2f	78%	10b	81%	10m	69%
2g	7,5	10c	21%		
2h	10	10d	86%		

Zistilo sa, že zlúčeniny podľa vynálezu sú silnými inhibítormi viazania tritiových YM-09151-2 na dopamínové D₄ receptory.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež testovali vo funkčnom teste opísanom Gazi a ďalší v British Journal of Pharmacology 1999, 128, 613 až 620. V tomto teste sa ukázalo, že zlúčeniny sú čiastočnými agonistami alebo antagonistami dopamínových D₄ receptorov.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež testovali nasledujúcimi testami:

Inhibícia viazania [³H]spiperónu na D₂ receptory

Zlúčeniny podľa vynálezu sa testovali s ohľadom na afinitu k dopamínovému D₂ receptoru určením ich schopnosti inhibovať viazanie [³H]spiperónu na D₂ receptory spôsobom podľa Hyttel a ďalší J. Neurochem. 1985, 44, 1615.

Inhibícia viazania [³H]spiperónu na ľudské D₃ receptory

Týmto spôsobom sa pomocou liečiv *in vitro* určila inhibícia viazania [³H]spiperónu (0,3 nM) na membrány ľudských klonovaných D₃ receptorov exprimovaných v CHO-bunkách. Spôsob modifikovaný MacKenzie a ďalší, Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec., 1994, 266, 79 až 85.

Inhibícia reabsorpcie [³H]serotonínu do synaptozómov celého mozgu potkana

Zlúčeniny sa testovali s ohľadom na ich inhibičný účinok na 5-HT reabsorpciu pomocou merania ich schopnosti inhibovať reabsorpciu [³H]serotonínu do synaptozómov celého mozgu potkana *in vitro*. Test sa uskutočnil spôsobom opísaným Hyttel Psychopharmacology 1978, 60, 13.

Inhibícia viazania [³H]ketánserínu na 5-HT_{2A} receptory

Zlúčeniny sa testovali s ohľadom na ich afinitu k 5-HT_{2A} receptorom určením ich schopnosti inhibovať viazanie [³H]ketánserínu (0,50 nM) na membrány z mozgu potkana (cortex) *in vitro*. Spôsob opísaný pomocou Sanchez a ďalší, Drug. Dev. Res., 1991, 22, 239 až 250.

5-HT_{2C} receptorová účinnosť určená fluorometriou

Zlúčeniny sa testovali s ohľadom na ich účinnosť na 5-HT_{2C} receptor-exprimujúce CHO bunky analýzou fluorometrického obrazu čítača platní (FLIPR). Tento test sa uskutočnil podľa návodu Molecular Devices Inc. pre ich kit na FLIPR kalciový test, modifikovaný Porter a ďalší, British Journal of Pharmacology 1999, 128:13.

Zistilo sa, že zlúčeniny nemajú žiadnu podstatnú alebo len slabú afinitu k dopamínovému D₂ receptoru.

Zistilo sa, že veľa zlúčenín inhibuje viazanie [³H]spiperónu na dopamínový D₃ receptor, že niektoré zlúčeniny inhibujú reabsorpciu serotonínu, a že niektoré zlúčeniny sú 5-HT_{2A} receptorové ligandy a/alebo 5-HT_{2C} receptorové ligandy.

Ako bolo vyššie uvedené, zlúčeniny podľa vynálezu sú dobre rozpustné vo vode v porovnaní s príbuznými zlúčeninami z WO 98/28293. Preto sa očakáva, že zlúčeniny majú vyššiu biodostupnosť.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa teda považujú za užitočné na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, ako je všeobecná úzkostná porucha, panická porucha, a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, vedľajších účinkov vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, ADHD a na zlepšenie spánku. Zlúčeniny podľa vynálezu sa považujú za užitočné najmä na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie bez extrapyramidálnych vedľajších účinkov.

Príklady farmaceutických prostriedkov

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu pripraviť bežnými spôsobmi v danej oblasti techniky.

Například: Tablety sa môžu pripraviť zmiešaním aktívnej zložky s bežnými adjuvans a/alebo riedidlami a následne stlačením zmesi v bežnom tabletovacom stroji. Príklady adjuvans alebo riedidiel zahŕňujú: kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gummy a podobne. Akékoľvek iné adjuvans alebo prídavné látky bežne používané na taký účel ako sú farbivá, ochucovacie látky, konzervačné látky atď. sa môžu použiť pod podmienkou, že sú kompatibilné s účinnými zložkami.

Roztoky pre injekcie sa môžu pripraviť rozpustením aktívnej zložky a možných prídavných činidiel v časti roztoku pre injekciu, výhodne sterilnej vode, upravením roztoku na žiadaný objem, sterilizovaním roztoku a jeho plnením do vhodných ampúl a liekoviek. Môžu sa použiť akékoľvek vhodné prídavné látky bežne používané v danej oblasti techniky, ako sú napríklad tonizačné činidlá, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

Typickými príkladmi receptúr pre farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sú nasledovné:

1) Tablety obsahujúce 5,0 mg zlúčeniny podľa vynálezu počítanej ako voľná báza:

zlúčenina	5,0 mg
laktóza	60 mg
kukuričný škrob	30 mg
hydroxypropylcelulóza	2,4 mg
mikrokryštalická celulóza	19,2 mg
kroskarmelóza sodná typu A	2,4 mg
stearan horečnatý	0,84 mg

2) Tablety obsahujúce 0,5 mg zlúčeniny podľa vynálezu počítanej ako voľná báza:

zlúčenina	0,5 mg
laktóza	46,9 mg
kukuričný škrob	23,5 mg
povidón	1,8 mg
mikrokryštalická celulóza	14,4 mg

kroskarmelóza sodná typu A	1,8 mg
stearan horečnatý	0,63 mg

3) Sirup obsahujúci na mililiter:

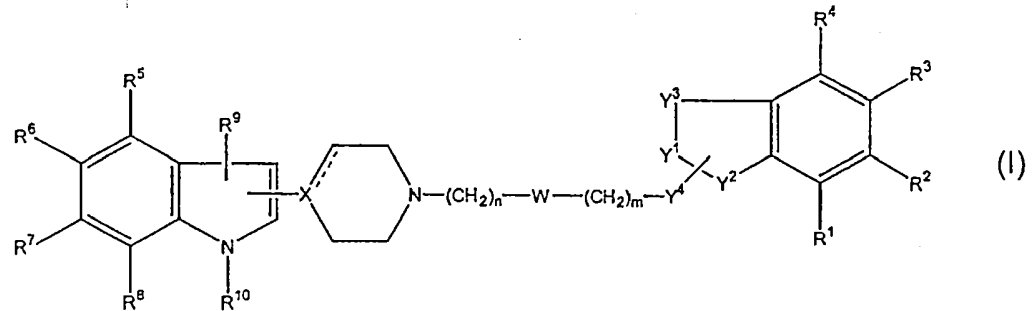
zlúčenina	25 mg
sorbitol	500 mg
hydroxypropylcelulóza	15 mg
glycerol	50 mg
metyl-parabén	1 mg
propyl-parabén	0,1 mg
etanol	0,005 ml
príchuť	0,05 mg
sacharín sodný	0,5 mg
voda	do 1 ml

4) Injekčný roztok obsahujúci na mililiter:

zlúčenina	0,5 mg
sorbitol	5,1 mg
kyselina octová	0,05 mg
sacharín sodný	0,5 mg
voda	do 1 ml

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

a) jeden z Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CO, CS, SO alebo SO_2 a Y^4 je CH_2 ;

b) jeden z Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CH_2 a Y^4 je CO, CS, SO alebo SO_2 ; alebo

c) jeden z Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CH_2 a Y^4 je CH_2 ;

Y^3 je $Z-CH_2$, CH_2-Z alebo CH_2CH_2 a Z je O alebo S; pod podmienkou, že keď Y^1 je N, Y^3 nemôže byť $Z-CH_2$;

W je väzba alebo O, S, CO, CS, SO alebo SO_2 skupina;

n je 0 až 5, m je 0 až 5 a $m+n$ je 1 až 10; pod podmienkou, že keď W je O alebo S, potom $n \geq 2$ a $m \geq 1$; keď W je CO, CS, SO alebo SO_2 , potom $n \geq 1$ a $m \geq 1$;

X je C, CH alebo N; pod podmienkou, že keď X je C, čiarkovaná čiara znamená väzbu a keď X je N alebo CH, čiarkovaná čiara nie je väzba;

R^1 až R^9 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, kyano, nitro, amino, hydroxy, C_{1-6} alkylamino, di- C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyltio, C_{1-6} alkyl substituovaný hydroxyskupinou alebo tiolom, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl, acyl, tioacyl, aryl, trifluórmetyl, trifluórmetyl-sulfonyl a C_{1-6} alkylsulfonyl;

R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{1-6} alkyl substituovaný hydroxyskupinou alebo tiolom, C_{3-8} cykloalkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} alkyl, acyl, tioacyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, trifluórmetylsulfonyl alebo arylsulfonyl; alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou.

2. Indolové deriváty podľa nároku 1, kde je indol naviazaný na X cez polohu 3 indolu.

3. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 2, kde jeden z Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CO a Y^4 je CH_2 .

4. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 2, kde jeden z Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CH_2 a Y^4 je CO.

5. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 2, kde Y^1 je dusík naviazaný na Y^4 a jeden z Y^4 a Y^2 je CO a druhý je CH_2 .

6. Indolové deriváty podľa nárokov 3 a 5, kde Y^1 je dusík naviazaný na Y^4 , Y^2 je CO a Y^4 je CH_2 .

7. Indolové deriváty podľa nárokov 4 a 5, kde Y^1 je dusík naviazaný na Y^4 , Y^2 je CH_2 a Y^4 je CO.

8. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 2, kde Y^2 je dusík naviazaný na Y^4 a jeden z Y^1 a Y^4 je CO a druhý je CH_2 .

9. Indolové deriváty podľa nárokov 4 a 8, kde Y^2 je dusík naviazaný na Y^4 , Y^1 je CH_2 a Y^4 je CO.

10. Indolové deriváty podľa nárokov 3 a 8, kde Y^2 je dusík naviazaný na Y^4 , Y^1 je CO a Y^4 je CH_2 .

11. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 2, kde Y^1 a Y^2 je N, ktorý je naviazaný na Y^4 a druhý z Y^1 a Y^2 je CH_2 a Y^4 je CH_2 .

12. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 11, kde Y^3 je CH_2CH_2 alebo CH_2Z .

13. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 12, kde X je C, X je N alebo X je CH.

14. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 12, kde X je N.

15. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 12, kde X je CH.

16. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 15, kde R^1 až R^9 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, kyano, nitro, amino, C_{1-6} alkylamino, di- C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cyklo-alkyl a trifluórmetyl a R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl alebo acyl, alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou.

17. Indolové deriváty podľa nárokov 1 až 16, kde W je väzba a $n + m$ je 1 až 6.

18. Indolové deriváty podľa nárok 17, kde $n + m$ je 3 až 6.

19. Indolové deriváty podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

5-fluór-3-{1-[2-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)etyl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-chinolín-2-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

7-chlór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[5-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-1-metyl-3-{1-[3-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-1-metyl-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

1-(bután-1-yl)-5-fluór-3-{1-[4-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

7-chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

7-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-1-metyl-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-1-metyl-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazín-4-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)propán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)bután-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

5-fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)pentán-1-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-4-yl}-1*H*-indol,

4-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-
1*H*-indol,

4-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-
1*H*-indol,

4-chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

5-fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

5-fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

6-chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-
1*H*-indol,

6-chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

7-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

7-chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-
1*H*-indol,

7-chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-
indol,

4-chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
4-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
6-chlór-3-{1-[3-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-3-oxopropán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
6-chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
7-chlór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-4-oxobután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
7-chlór-3-{1-[5-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-5-oxopentán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
7-chlór-3-{1-[6-(3,4-dihydro-2*H*-chinolín-1-yl)-6-oxohexán-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[4-(3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-yl]piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
5-fluór-3-{1-[4-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-yl)bután-1-yl]-piperidín-4-yl}-1*H*-indol,
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

20. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje indolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 v terapeuticky účinnom množstve spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

21. Použitie indolového derivátu podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 19 na výrobu lieku na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, vedľajších účinkov vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, kognitívnych porúch, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku.

22. Indolové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 na použitie na liečenie pozitívnych a negatívnych symptómov schizofrénie, iných psychóz, úzkostných porúch, akou je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantno-kompulzívna porucha, depresie, agresie, vedľajších účinkov vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, migrény, kognitívnych porúch, hyperaktívnej poruchy nedostatočnej pozornosti a na zlepšenie spánku.