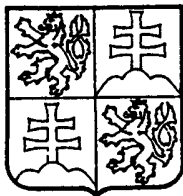


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04080-91.T

(13) A3

(22) 27.12.91

(32) 14.09.84

(31) 84/193073

(33) JP

(40) 15.04.92

5(51) C 07 D 401/06,  
491/113,  
495/10,  
471/04  
//A 61 K 31/445

(71) Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

(72) Goto Giichi, Osaka, JP  
Saji Yoshiaki, Hyogo, JP

(54) Isoindolinonové deriváty, způsob jejich výroby  
a použití

(57) Sloučenina vzorce I nebo její sůl, kde X znamená  
vodík, halogen nebo nitro, Ar znamená fenyl nebo  
naftyridinyl, který může mít jeden nebo dva  
substituenty vybrané ze skupin halogen, hydroxyl,  
C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, nitro, amino,  
methylenedioxy, fenoxi, benzyloxy,  
C<sub>2-5</sub>alkanoyloxy, alfa- nebo omega-  
hydroxy-C<sub>1-4</sub>alkyl, benzoyl, amido, kyano,  
trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>alkylthio,  
C<sub>2-5</sub>alkanoyloxy-C<sub>1-3</sub>alkyl, C<sub>2-5</sub>alkanothiamino a  
C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyl, kterákoliv ze skupin Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup>  
značená vodík a druhá pak znamená C<sub>1-4</sub>  
alkanoyloxy nebo hydroxyl, nebo každá ze skupin  
Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> znamená C<sub>1-4</sub>alkoxy, nebo Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> společně  
značejí hydroxylamino, oxo nebo skupinu vzorce  
M, v němž Y je kyslík nebo síra a A je popřípadě  
rozvětvený C<sub>2-4</sub>alkylen, který může mít alespoň  
jeden C<sub>1-4</sub>alkylový postranní řetězec. Výroba  
spočívá v tom, že se kondenzuje sloučenina vzorce  
II se sloučeninou vzorce III. Popsán je  
farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu I.

Isoindolinonové deriváty, způsob jejich výroby a použití

### Oblast techniky

Tento vynález se týká nových isoindolinonových derivátů, které jsou užitečné jako léčiva.

### Dosavadní stav techniky

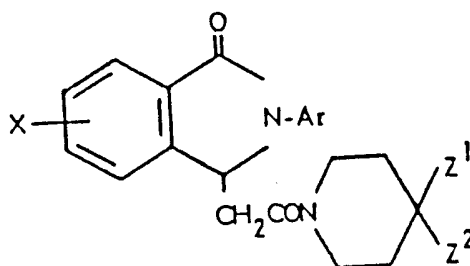
V oblasti antianxiosních léčiv, které patří do skupiny léčiv působících na centrální nervový systém (CNS), byly studovány také různé nové sloučeniny.

Pokud jde o isoindolinonové deriváty, existuje již na ně značný počet odkazů (například jihoafrické patenty č. 7 208 795 a 7 309 139 a evropská patentová přihláška 0 091 241). Poslední z uvedených odkazů popisuje mimo jiné sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I, v němž  $Z^1$  i  $Z^2$  znamená atom vodíku.

Je potřeba, aby CNS léčiva, včetně antianxiosních léčiv, byla například orálně podávatelná a aby neměla nepříznivé účinky, jako je myorelaxační účinek. Až dosud nebyla nalezena žádná sloučenina, která by byla z tohoto hlediska uspokojivá.

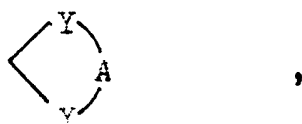
### Podstata vynálezu

Tento vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I



(I),

v němž X znamená atom vodíku, atom halogenu nebo nitroskupinu, Ar znamená fenylovou skupinu nebo naftyridinylovou skupinu, která může mít jeden nebo dva substituenty, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkoxy skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nitroskupiny, aminové skupiny, methylen-dioxy skupiny, fenoxyskupiny, benzyloxyskupiny, alkanoyloxyskupiny se dvěma až pěti atomy uhlíku,  $\alpha$ - nebo  $\omega$ -hydroxy-alkylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, benzoylové skupiny, amidové skupiny, kyanové skupiny, trifluormethylové skupiny, alkylthioskupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkanoyloxy(se dvěma až pěti atomy uhlíku)-alkylové skupiny s jedním až třemi atomy uhlíku, alkanoylaminové skupiny se dvěma až pěti atomy uhlíku a alkoxykarbonylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, která-  
koliv ze skupin  $Z^1$  a  $Z^2$  znamená atom vodíku, druhá pak znamená alkanoyloxyskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu nebo každá z uvedených skupin  $Z^1$  i  $Z^2$  znamená alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo  $Z^1$  a  $Z^2$  společně znamenají hydroxyiminovou skupinu, oxoskupinu nebo skupinu obecného vzorce



v němž Y znamená atom kyslíku nebo atom síry a A znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylenovou skupinu se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, která může nést jeden nebo více alkylových postranních řetězců s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nebo její soli, které působí na centrální nervový systém a jsou užitečné jako antianxiosní léčiva.

Jestliže X ve shora uvedeném obecném vzorci I znamená atom halogenu, pak znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s výhodou atom chloru, X s výhodou znamená atom vodíku.

Fenylová nebo naftyridinylová skupina Ar může mít jeden nebo dva substituenty. Mezi tyto substituenty patří (mimo

jiné) atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu), hydroxylová skupina, alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová skupina), alkoxyskupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina), nitroskupina, aminová skupina, methylendioxyskupina, fenoxyskupina, benzyl-oxyskupina, alkanoyloxyskupina se dvěma až pěti atomy uhlíku (např. acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina),  $\alpha$ - nebo  $\omega$ -hydroxy-nižší alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. hydroxymethylová, 2-hydroxyethylová skupina), benzoylová skupina, amidoskupina, kyanová skupina, trifluormethylová skupina, alkylthioskupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, butylthioskupina), alkanoyloxy-(se dvěma až pěti atomy uhlíku)-alkylová skupina s jedním až třemi atomy uhlíku (např. acetyloxymethylová skupina, acetyloxyethylová, propionyloxymethylová skupina), alkanoylaminová skupina se dvěma až pěti atomy uhlíku (např. acetylaminová, propionylaminová skupina) a alkoxykarbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová a propoxykarbonylová skupina).

Shora uvedený substituent nebo shora uvedené substituenty mohou být umístěny tak, že jsou v jakékoliv poloze nebo v jakýchkoliv polohách na benzenovém nebo naftyridinovém kruhu. Výhodnými jsou takové sloučeniny, které mají takový substituent, s výhodou alkoxyskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku v poloze 4 benzenového kruhu nebo nějaký substituent, s výhodou atom halogenu nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku v poloze 5 nebo 7 naftyridinového kruhu, např. 1,8-naftyridinového kruhu. 1,8-Naftyridin se s výhodou váže na atomu dusíku v poloze 2.

Ar s výhodou znamená naftyridinylovou skupinu, zvláště 1,8-naftyridinylovou skupinu substituovanou atomem halogenu v poloze 7.

Pokud jde o  $Z^1$  a  $Z^2$ , alkanoyloxyskupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku znamená například formyloxyskupinu, acetoxyskupinu, propionyloxyskupinu, isopropionyloxyskupinu nebo butyryloxyskupinu a alkoxyskupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku znamená například methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo isopropoxyskupinu.

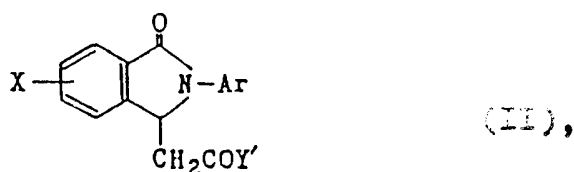
Jestliže  $Z^1$  a  $Z^2$  společně znamenají skupinu obecného vzorce



Y znamená s výhodou atom kyslíku a alkylenový řetězec A znamená s výhodou skupinu se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku nebo může nést jeden nebo více alkylových (s jedním až čtyřmi atomy uhlíku) postranních řetězců (například methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou a butylovou skupinu). Zvláště výhodný je ten případ, když  $Z^1$  a  $Z^2$  znamenají ethylendioxyskupinu.

Jestliže sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu jsou bazické, mohou existovat jako adiční soli s kyselinou, zvláště jako fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, jako jsou například soli s anorganickými kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou, kyselinou bromovodíkovou) nebo s organickými kyselinami (například s kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou jablečnou, kyselinou šťavelovou, kyselinou benzoovou, kyselinou methansulfonovou a kyselinou benzensulfonovou).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrábět například tak, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž X a Ar znamenají jak shora uvedeno a Y' znamená hydroxylovou skupinu nebo její reaktivní derivát, podrobí kondenzační reakci se sloučeninou obecného vzorce III



v němž Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> znamenají jak shora uvedeno.

Ve sloučenině obecného vzorce II, Y' (jestliže jde o reaktivní derivát hydroxylové skupiny), znamená například atom halogenu (například atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom chloru nebo bromu), alkokyskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu nebo butoxyskupinu) nebo N-hydroxydiacylimidový ester (např. N-hydroxysukcinimidový ester, N-hydroxyftalimidový ester, N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximidový ester).

Sloučenina, v níž Y' znamená atom halogenu, zvláště halogenid kyseliny, se může vyrábět halogenací sloučeniny, v níž Y' znamená hydroxylovou skupinu, jmenovitě karboxylové kyseliny, známými způsoby, například působením halogenačního činidla (např. oxychloridu fosforečného, oxybromidu fosforečného, chloridu fosforečného, bromidu fosforečného, chloridu fosforitého, bromidu fosforitého, thionylchloridu, thionylbromidu, sulfurylchloridu, oxalylchloridu, chloridu kyseliny kyanurové, bromidu boritého, jodovodíku).

Rozpouštědlem, které se používá pro halogenaci, může být jakékoliv rozpouštědlo, které se pro tento účel obvykle používá. Výhodnými příklady jsou chloroform, dichlormethan, dichlorethan, benzen a toluen.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obec-

ného vzorce III se provádí známým způsobem. Například sloučenina obecného vzorce I se může připravit převedením sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y' znamená hydroxylovou skupinu, na sloučeninu obecného vzorce II, v němž Y' znamená atom halogenu, známým způsobem a následující reakcí se nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III, reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y' znamená hydroxylovou skupinu jako takové se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti aktivního činidla kyselin, jako jsou například karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid, diethylfosforkyanidát nebo difenylfosforylazid, nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y' znamená alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, přímo se sloučeninou obecného vzorce III. V každém případě se reakce obvykle provádí v organickém rozpouštědle, jako je například uhlovodíkové rozpouštědlo (např. pentan, hexan, benzen, toluen), halogenované uhlovodíkové rozpouštědlo (např. dichlormethan, chloroform, dichlorethan, tetrachlormethan), etherové rozpouštědlo (např. ethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan), esterové rozpouštědlo (např. ethylacetát, butylacetát, ethylpropionát) a amidové rozpouštědlo (např. dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid) nebo dimethylsulfoxid, za chlazení ( $-10^{\circ}\text{C}$  až  $10^{\circ}\text{C}$ ), za teploty místnosti ( $11^{\circ}\text{C}$  až  $40^{\circ}\text{C}$ ) nebo za zahřívání ( $41^{\circ}\text{C}$  až  $120^{\circ}\text{C}$ ). Reakční doba je obvykle od 10 minut do 12 hodin. Sloučenina obecného vzorce III se s výhodou používá v množství 1,0 až 3,0 ekvivalentů vztaženo na sloučeninu obecného vzorce II. Jestliže je to nutné, reakce se provádí v přítomnosti organické báze, jako je například pyridin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin, diisopropylamin, triethylendiamin nebo tetramethylethyldiamin, nebo anorganické báze, jako je například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

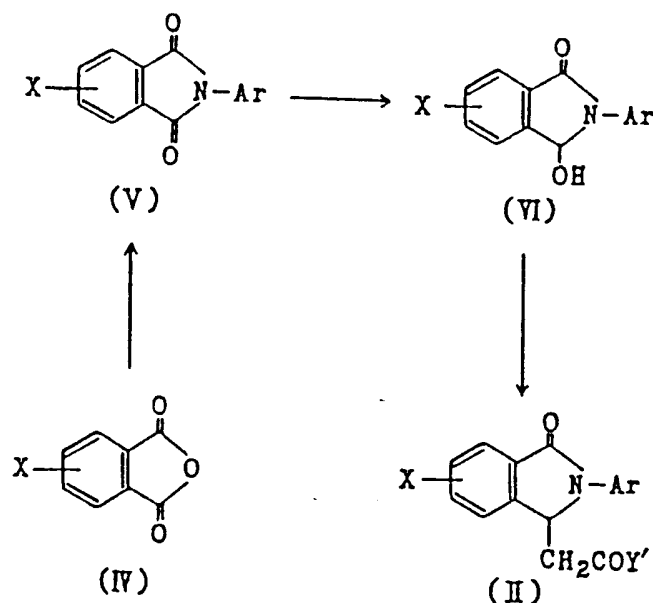
Jestliže se jako reaktivní derivát shora uvedené sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y' znamená hydroxylovou skupinu, používá N-hydroxydiacylimidový ester, pak se reakce

takového reaktivního derivátu se sloučeninou obecného vzorce III obvykle provádí v rozpouštědle, jako je například dichlormethan, tetrahydrofuran, chloroform, dimethylformamid, acetonitril nebo voda. Lze používat také jakékoliv jiné rozpouštědlo, které je inertní vůči reakci. Tato reakce se provádí, jestliže je to žádoucí, v přítomnosti organického aminu jako báze nebo v přítomnosti anorganické báze jak bylo shora uvedeno. Reakční teplota se obvykle pohybuje od  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $100^{\circ}\text{C}$ , s výhodou mezi  $0^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

Pokud jde o sloučeninu obecného vzorce II, pak se tato sloučenina, v níž  $Y'$  znamená hydroxylovou skupinu, může snadno získat hydrolýzou odpovídajícího esteru, v němž  $Y'$  znamená alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, známým způsobem, například reakcí s hydroxidem alkalického kovu (například hydroxidem sodným, hydroxidem lithným nebo hydroxidem draselným), uhličitánem alkalického kovu (např. uhličitánem draselným, uhličitánem sodným, resp. uhličitánem lithným), anorganickou kyselinou (např. kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou nebo kyselinou jodovodíkovou) nebo s organickou kyselinou (např. kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou monochloroctovou, kyselinou trichloroctovou, kyselinou methansulfonovou nebo kyselinou toluensulfonovou). Jakékoliv rozpouštědlo, které se obvykle používá, se může používat jako rozpouštědlo pro hydrolýzu. Výhodnými příklady rozpouštědel jsou voda, alkanoly s jedním až čtyřmi atomy uhlíku (např. methanol, ethanol, propanol, butanol), dioxan a dimethylformamid. Jestliže se používá organická kyselina, není vždy potřeba používat jakékoliv rozpouštědlo. Reakce se provádí obvykle za teploty od asi  $-5^{\circ}\text{C}$  do asi  $120^{\circ}\text{C}$ , s výhodou od  $0^{\circ}\text{C}$  do  $80^{\circ}\text{C}$ .

Sloučenina obecného vzorce II, v němž  $Y'$  znamená alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, se může vyrábět podle následujících reakcí:





Ve shora uvedených vzorcích X, Ar a Y' znamenají jak shora uvedeno.

Výchozí sloučenina obecného vzorce VI se může vyrobit podle způsobu, který je popsán v J. Org. Chem. 26, 2273 (1961) nebo v Chem. Commun. 245 (1968). Tak například sloučenina obecného vzorce VI se může vyrobit snadno tak, že se nejdříve připraví sloučenina obecného vzorce V reakcí sloučeniny obecného vzorce IV s aminem obecného vzorce VII



v němž Ar znamená jak shora uvedeno, způsobem podle Chem. Ber. 40, 4850 (1907), Bull. Soc. Chim. France 26, 749 (1959), Il Farmaco Ed. Sc. 23, 448 (1968) nebo Arzneim.-Forsch. 12, 1207 (1962) nebo jejich modifikací, načež se postupuje podle postupu popsaného v J. Org. Chem. 26, 2273 (1961) nebo Chem. Commun. 245 (1968).

Sloučenina obecného vzorce II, v němž Y' znamená nižší alkoxykupinu, se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VIII



v němž Y' znamená nižší alkoxykupinu. Tato reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VIII

se provádí v organickém rozpouštědle, jako je například toluen, benzen, xylen, ethylacetát, dimethoxyethan nebo dichlormethan. Lze používat také jakékoliv jiné rozpouštědlo, které neruší reakci. Reakce se obvykle provádí za teploty asi 10 °C až asi 160 °C, s výhodou 25 °C až 120 °C, po dobu asi 10 minut až asi 12 hodin, s výhodou 30 minut až dvě hodiny.

Sloučenina obecného vzorce III se může připravit snadno známými způsoby [Tetrahedron 27, 411 (1971), J. Chem. Soc. (B) 1087 (1971) nebo J. Chem. Soc. (B), 127 (1970).] nebo jejich modifikacemi.

Každá sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu existuje jako optické isomery. Tyto isomery a všechny racemické modifikace jsou v rozsahu tohoto vynálezu. Sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se obvykle získává v racemické formě. Příslušné optické isomery se mohou získávat, jestliže je to nutné, optickým rozštěpením známými způsoby. Je také možné například vyrobit sloučeninu obecného vzorce I v opticky aktivní formě tak, že se nejdříve sloučenina obecného vzorce II, v němž Y' znamená hydroxylovou skupinu, opticky rozštěpí známým způsobem a potom se takto získaná opticky aktivní sloučenina obecného vzorce II nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III podle shora uvedeného způsobu. Jako štěpící činidla použitelná pro sloučeninu obecného vzorce II, v níž Y' znamená hydroxylovou skupinu, lze uvést například opticky aktivní aminy, jako je například cinchonin, brucin, chinin a aminokyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu působí na centrální nervový systém savců. Tyto sloučeniny mají silnou specifickou vazebnou aktivitu na benzodiazepinové receptory a vykazují silnou a přetrvávající antianxiosní aktivitu v antikontfliktním testu u krys. Minimální lethální dávky (MLDs) sloučenin podle vynálezu nejsou menší než asi 1000 mg/kg (p.o.) u krys, tedy velice velké ve srovnání s jejich minimálními účinnými dávkami (MEDs), takže bezpečnostní rozmezí nových sloučenin je velice široké. Například pro sloučeninu

obecného vzorce I, v němž Ar znamená 7-chlor-1,3-naftyridin-2-plovou skupinu, hodnota MED pro shora uvedenou anti-anxiosní účinnost u krys není vyšší než 20 ng/kg (p.o.).

Ve srovnání se známými shora uvedenými isoindolinonovými deriváty nebo benzodiazepinovými léčivy, která jsou běžně na trhu jako antianxiosní léčiva, sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu mají širší bezpečnostní rozmezí, mají velice dobré rozdíly mezi jejich aktivitami či aktivitou a vedlejšími účinky, jako jsou hypnotické, myorelaxační nebo podobné účinky a mají slabou nebo nepatrnou účinnost při vyvolávání takových nepříznivých efektů jako je ospalost a závrať. Dokonce perorální podávání uvedených sloučenin vede ke značným terapeutickým účinkům. Uvedené sloučeniny jsou užitečné jako antianxiosní látky pro savce, včetně lidí.

Jako choroby, které lze léčit sloučeninami podle vynálezu, lze uvést různé psychosomatické choroby a anxiosní neurosy, jako jsou například autonomní, nerovnovážné, neurotické emesis, neurodermatitidy, alopecia areata, neurotické anginy pectoris a dyspnoe neurosis. Uvedené sloučeniny se mohou používat při prevenci nebo pro léčení takovýchto chorob. Sloučeniny podle vynálezu mají také protikřečovou účinnost. Mohou se tedy použít při léčení epilepsie nebo traumatických křečí.

Sloučeniny podle vynálezu se podávají savcům, včetně člověka, v dávkových formách tablet, granulí, tobolek, injekcí, čípků atd. Dávkování je různé. Závisí na chorobě, která má být léčena, na jejích symptomech a na dalších faktorech. Obvyklou orální dávkou pro dospělého člověka je 0,01 mg až 200 mg, s výhodou 0,1 mg až 20 mg za den.

Následující příklady jsou zamýšleny jako podrobnější ilustrace tohoto vynálezu. V žádném případě nejsou zkonstruovány tak, aby omezovaly rozsah tohoto vynálezu.

Příklad provedení vynálezu

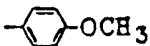
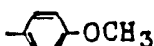
Následující příklad je příkladem biochemického testování.

Příklad 1

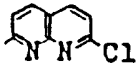
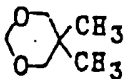
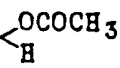
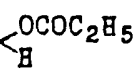
Afinita sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu na benzodiazepinové receptory byla testována s použitím radioaktivního [ $^3\text{H}$ ]-diazepamu.

Test specifické vazby na benzodiazepinové receptory byl prováděn podle způsobu popsaného v literatuře [Nature 266, 732 (1977), European J. Pharmacol. 48, 263 (1978)]. Surová mitochondriální frakce získaná z cerebrálního kortexu kryších samců kmene SD starých 9 až 10 týdnů se suspenduje v 50mM Tris-HCl pufru (pH 7,4), přidá se testované léčivo v dané koncentraci a [ $^3\text{H}$ ]-diazepam (v konečné koncentraci 2 nM). Každá suspence se inkubuje dvacet minut při teplotě 4 °C, potom se zfiltruje filtrem ze skleněných vláken Whatman GF/B a radioaktivita [ $^3\text{H}$ ]-diazepamu na filtru se změří kapalino-  
vým počítacem scintilací. Stanoví se koncentrace testovaného léčiva, při níž je vazba [ $^3$ ]-diazepamu inhibována z 50 %, hodnota  $\text{IC}_{50}$ . Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

| sloučenina I      |                                                                                     |                                                                                     |                          |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| X                 | Ar                                                                                  | Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup>                                                     | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
| 5-Cl              |  | -NOH                                                                                | 3.47                     |
| 5-Cl              | "                                                                                   | -O                                                                                  | 2.40                     |
| 5-NO <sub>2</sub> | "                                                                                   |  | 21.9                     |
| 5-Cl              |  |  | 8.71                     |
| 5-NO <sub>2</sub> | "                                                                                   | -O                                                                                  | 6.16                     |

Tabulka I (pokračování)

| sloučenina I      |                                                                                   |                                                                                     |                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| X                 | Ar                                                                                | Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup>                                                     | IC <sub>50</sub><br>[nM] |
| 5-NO <sub>2</sub> | "                                                                                 | -NOH                                                                                | 7.94                     |
| H                 |  | -O                                                                                  | 0.537                    |
| H                 | "                                                                                 |    | 0.380                    |
| H                 | "                                                                                 |    | 1.29                     |
| H                 | "                                                                                 | -NOH                                                                                | 0.645                    |
| H                 | "                                                                                 |   | 2.40                     |
| H                 | "                                                                                 |  | 4.90                     |
| H                 | "                                                                                 |  | 0.562                    |
| H                 | "                                                                                 |  | 1.23                     |
| H                 | "                                                                                 |  | 0.501                    |
| H                 | "                                                                                 |  | 1.00                     |
| H                 | "                                                                                 |  | 0.794                    |

V příkladech 2 až 4 jsou uvedeny farmakologické testy, při nichž byly sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu testovány na antianxiosní, myorelaxační a hypnotický účinek.

#### Příklad 2

#### Antianxiosní účinnost

Měření antianxiosní účinnosti bylo prováděno podle

Vogela a spol. (Psychopharmacologia 21, 1 (1970).) následujícím způsobem: Přístroj, který obsahuje velký jasný box s podlahou s roštem z nerezavějící oceli, menší neprůhledný tmavý box a trubku pro pití, byl uspořádán tak, aby krysa, která je tam umístěna, mohla dostávat do tlapek roštovou podlahou elektrické šoky vždy po každém dvacátém líznutí. Testované sloučeniny se podávají orálně každému krysímu samci (DS/JCL), kterému byl znemožněn přístup k vodě po dobu 48 hodin před testem. Každá krysa byla pak po 30, 60 nebo 180 minutách po podání umístěna do shora uvedeného přístroje. Každé tři minuty byl zaznamenán počet olíznutí. Bylo stanoveno zvýšení počtu olíznutí ve srovnání se skupinou, jíž byl podán pouze fyziologický solný roztok. Toto zvýšení bylo vzato jako míra antianxiosní účinnosti. Na tomto základě pak byla stanovena minimální efektivní dávka. Výsledky tří typických příkladů sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v tabulce II.

### Příklad 3

#### Myorelaxační účinnost

Používají se skupiny o šesti krysách. Tyto krysy se umístí na rotující tyč o průměru 3,5 cm. Tyč rotuje rychlostí 8 otáček za minutu. Bylo sledováno, zda se zvířata udrží na tyči jednu minutu nebo nikoliv. Byla počítána dávka ( $ED_{50}$ ) testované sloučeniny, které je potřeba pro to, aby 50 % krys odpadlo od tyče [J. Am. Pharmaceutical Association 46, 208 (1957).]. Výsledky tří typických příkladů sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v tabulce II.

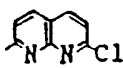
### Příklad 4

#### Hypnotický účinek

Myším (skupiny po osmi) byla orálně podána testovaná sloučenina a po třiceti minutách jim bylo intraperitoneálně podáno 25 mg/kg pentobarbitalu. Ztráta vstávacího reflexu, který trval dvě minuty nebo déle během třicetiminutového období po podání pentobarbitalu, byl vzat jako indikace hypno-

tického účinku. Byla vypočtena dávka testované sloučeniny ( $ED_{50}$ ), které je zapotřebí pro získání 50% hypnotického účinku u myši. Výsledky tří typických příkladů sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

| sloučenina obec.<br>vzorce I |                                                                                   |                                                                                     | antianxiózní<br>účinnost | myorelaxační<br>účinnost | hypnotická<br>účinnost |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| X                            | Ar                                                                                | $Z^1, Z^2$                                                                          | MED<br>(mg/kg)           | $ED_{50}$<br>(mg/kg)     | $ED_{50}$<br>(mg/kg)   |
| H                            |  |    | 5                        | >80                      | >50                    |
| H                            | "                                                                                 | =O                                                                                  | 20                       | >80                      | 24.8                   |
| H                            | "                                                                                 |   | >20                      | >40                      | ≈50                    |
| H                            | "                                                                                 |  | >20                      | >80                      | 40.2                   |

#### Příklad 5

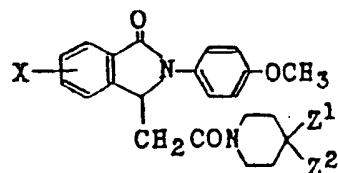
5-chlor-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)-karbonylmethyl-2-(4-methoxyfenyl)isoindolin-1-on

K roztoku 3,32 g 6-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-3-oxoisoindolin-1-octové kyseliny ve 30 ml dimethylformamidu se za chlazení ledem a míchání přidá 1,57 g 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekanu, 2,3 ml triethylaminu a 2,12 g diethylfosforkyanidátu. Směs se míchá jednu hodinu za chlazení ledem. K reakční směsi se přidá 150 ml ledové vody a směs se nechá stát. Vznikne tak krystalická sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Rekrytalizací z etheru se získá 4,13 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 156 až 157 °C. Pro  $C_{24}H_{25}ClN_2O_5$  vypočteno: 63,08 % C, 5,52 % H, 6,13 % N, nalezeno: 63,26 % C, 5,54 % H, 5,92 % N.

Příklad 6

Stejným způsobem jako v příkladu 5 se získají sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III



| X                 | Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> | t. t.<br>(° C) | molekulární<br>vzorec                                           | analýza          |              |                |
|-------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------------|
|                   |                                 |                |                                                                 | vyp.<br>(nal.)   |              |                |
|                   |                                 |                |                                                                 | C                | H            | N              |
| 5-Cl              | -NOH                            | 209-211        | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 61.75<br>(61.82) | 5.18<br>5.23 | 9.82<br>9.89   |
| 5-Cl              | =O                              | 171-173        | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 64.00<br>(64.11) | 5.13<br>5.21 | 6.79<br>6.68   |
| 5-NO <sub>2</sub> |                                 | 197            | C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>7</sub> | 61.66<br>(61.56) | 5.39<br>5.39 | 8.99<br>8.87   |
| H                 |                                 | 164-166        | C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | 68.23<br>(68.21) | 6.20<br>6.19 | 6.63<br>6.54   |
| 5-NO <sub>2</sub> | =O                              | 166-167        | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>   | 62.41<br>(62.72) | 5.00<br>5.05 | 9.92<br>9.84   |
| 5-NO <sub>2</sub> | -NOH                            | 199-200        | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>   | 60.27<br>(60.39) | 5.06<br>5.01 | 12.78<br>12.71 |
| 5-Cl              |                                 | 180-182        | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 63.69<br>(63.12) | 5.59<br>5.53 | 6.75<br>6.71   |
| 5-NO <sub>2</sub> |                                 | 204-205        | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>   | 62.11<br>(62.33) | 5.45<br>5.53 | 9.88<br>9.90   |

Příklad 7

2-(7-Chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro-[4.5]dekan-8-yl)karbonylmethylisoindolin-1-on

Ke směsi 20,4 g 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-oxo-isoindolin-1-octové kyseliny a 250 ml dimethylformamidu

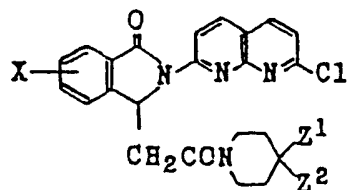


se přidá 16 ml triethylaminu, 10,4 g 1,4-dioxa-3-azaspiro-[4.5]dekanu a 16 ml diethylfosforkyanidátu. Tato směs se míchá dvacet minut. Po přidání vody se získá krystalická sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se tak 26,4 g surových krystalů. Rekrystalizací ze směsi methylenchloridu s ethylacetátem se získá 27,1 g bezbarvých krystalků s teplotu tání 238 až 239 °C. Pro  $C_{25}H_{23}ClN_4O_4$  vypočteno: 62,70 % C, 4,84 % H, 11,70 % N, nalezeno: 62,84 % C, 4,90 % H, 11,67 % N.

#### Příklad 8

Podobným způsobem jako v příkladu 7 se získají sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce IV.

Tabulka IV



| X | Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup>                                                     | t. t. molekulární<br>(° C) vzorec | analýza                                                                        |                |            |              |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|--------------|
|   |                                                                                     |                                   | vypočteno<br>(nalezeno)                                                        | C              | H          | N            |
| H | -NOH                                                                                | 245-247                           | C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 6140<br>(6115) | 448<br>449 | 1557<br>1531 |
| H | -O                                                                                  | 263                               | C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 6352<br>(6364) | 440<br>446 | 1288<br>1283 |
| H |  | 207-208                           | C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6243<br>(6266) | 524<br>519 | 1165<br>1177 |
| H |  | 203-204                           | C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6371<br>(6394) | 574<br>557 | 1101<br>1113 |
| H |  | 218-221                           | C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6455<br>(6450) | 561<br>545 | 1075<br>1080 |
| H |  | 281-282                           | C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6335<br>(6234) | 511<br>508 | 1137<br>1118 |
| H |  | 225-227                           | C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 5947<br>(5940) | 480<br>476 | 1067<br>1063 |

Tabulka IV (pokračování)

| X                 | Z <sup>1,2</sup>                                                                    | t.t.<br>(° C) | molekulární<br>vzorec                                                          | analýza                          |   |     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---|-----|
|                   |                                                                                     |               |                                                                                | vypočteno<br>(nalezeno)          | C | H N |
| H                 | $\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$                        | 249-250       | C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 5876 454 1096<br>(5865 446 1086) |   |     |
| 5-Cl              | =O                                                                                  | 259-260       | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>  | 5386 387 1194<br>(5843 385 1151) |   |     |
| 5-NO <sub>2</sub> | =O                                                                                  | 290-292       | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 5757 378 1459<br>(5733 374 1447) |   |     |
| 5-Cl              | $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$                        | 263-264       | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  | 5849 432 1091<br>(5834 412 1064) |   |     |
| 5-NO <sub>2</sub> | $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$                        | 295-297       | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>                | 5731 423 1337<br>(5721 416 1340) |   |     |
| 6-NO <sub>2</sub> | $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$                        | 295-297       | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>                | 5731 423 1337<br>(5703 419 1313) |   |     |
| H                 | $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{COCH}_3$          | 234-235       | C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6270 484 1170<br>(6299 473 1187) |   |     |
| H                 | $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{COC}_2\text{H}_5$ | 233-234       | C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 6335 511 1137<br>(6346 518 1126) |   |     |
| 6-NO <sub>2</sub> | =O                                                                                  | >300          | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 5756 378 1460<br>(5750 385 1441) |   |     |
| H                 | $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$                       | 270-271       | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 6323 484 1282<br>(6300 478 1272) |   |     |

#### Příklad 9

2-(7-Chlor-5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)karbonylmethylisoindolin-1-on

Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku 3,5 g 2-(7-chlor-5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)3-oxoisoindolin-1-octové kyseliny ve 30 ml dimethylformamidu přidá 1,6 g 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekanu, 2 ml triethylaminu a 2,2 g diethylfosforkyanidátu. Tato směs se míchá za chlazení ledem další dvě hodiny. Přidá se k ní 200 ml ledové vody a směs se nechá stát. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Rekrytalizací ze směsi

dichlormethanu s etherem (1 : 4) se získá 4,23 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 259 až 262 °C. Pro  $C_{26}H_{25}ClN_4O_4$  vypočteno: 63,34 % C, 5,11 % H, 11,37 % N, nalezeno: 63,39 % C, 5,10 % H, 11,41 % N.

#### Příklad 10

2-(7-Chlor-5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-piperidon-1-yl)karbonylmethylisoindolin-1-on

K roztoku 2,1 g 2-(7-chlor-5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-octové kyseliny ve 35 ml dimethylformamidu se za chlazení ledem a míchání přidá 1,2 g 4-piperidonu, 1,5 ml triethylaminu, 0,5 g 4-dimethylaminopyridinu a 1,6 g diethylfosforkyanidátu. Směs se míchá za chlazení ledem další tři hodiny, přidá se 200 ml ledové vody a výsledná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Rekrytalizací z dichlormethanu se získá 2,13 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 312 až 314 °C. Pro  $C_{24}H_{21}ClN_4O_3$  vypočteno: 64,21 % C, 4,72 % H, 12,48 % N, nalezeno: 64,33 % C, 4,69 % H, 12,60 % N.

#### Příklad 11

2-(7-Chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)karbonylmethylisoindolin-1-on

(1) Ke 2,6 g 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)3-oxoisoindolin-1-octové kyseliny se přidá 6 ml thionylchloridu. Směs se míchá třicet minut za teploty místnosti, potom se zahřívá patnáct minut na 60 °C. Thionylchlorid (nadbytečný) se odstraní oddestilováním. Získá se tak 2,66 g 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)3-oxoisoindolin-1-acetyl-chloridu. Tento produkt se bez dalšího čištění použije přímo pro další reakci.

(2) Roztok 2,66 g acetylchloridu, který byl získán shora uvedeným postupem, ve 20 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 2,1 g 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekanu a 3 ml triethylaminu ve 30 ml dichlormethanu za chlazení ledem a za míchání.

Po třicetiminutovém míchání za chlazení ledem se přidá 300 ml vody, dichlormethanová vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla oddestilováním se získá 2,71 g surových krystalů. Tento produkt se překrystaluje ze směsi methylenchloridu s etherem v poměru 1 : 2. Získá se tak stejná sloučenina jako v příkladu 3, která taje při 238 až 239 °C.

#### Příklad 12

##### Tablety

- |                                                                                                          |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| (1) 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)karbonylmethylisoindolin-1-on | 1 g  |
| (2) laktosa                                                                                              | 89 g |
| (3) kukuřičný škrob                                                                                      | 29 g |
| (4) stearan hořečnatý                                                                                    | 1 g  |

Shora uvedené složky (1) a (2) a 15 g kukuřičného škrobu se smíchají a granulují se pastou připravenou z 8 g kukuřičného škrobu. Ke granulím se přidá 6 g kukuřičného škrobu a složka (4) a směs se vytlačuje tabletovacím strojem. Získá se tak 1000 tablet o průměru 5 mm, z nichž každá obsahuje 1 mg složky (1).

#### Příklad 13

2-(7-Chlor-1,8-naftyridin-2-yl)3-oxoisoindolin-1-octová kyselina

(1) Směs 46,0 g 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroxyisoindolin-1-onu, 78 g terc.butyloxykarbonylmethylen-trifenylfosforanu a 300 ml toluenu se vaří pět hodin pod zpětným chladičem. Směs se zahustí a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí dichlormethanu s ethylacetátem). Získá se tak 54,5 g terc.butylesteru 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-oxoisoindolin-1-octové kyseliny. Rekrytalizací ze směsi toluenu s etherem se získají bezbarvé krystaly s teplotou tání 210 až 211 °C. Pro  $C_{22}H_{20}ClN_3O_3$  vypočteno: 64,47 % C, 4,92 % H, 10,25 % N, nalezeno: 64,66 % C, 4,87 % H, 10,27 % N.

(2) Ve 270 ml trifluoroctové kyseliny se rozpustí 54,5 g terc.butylesteru získaného v odstavci (1). Tento roztok se nechá stát dvě hodiny, potom se zahustí a přidá se ether. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Získá se tak 47,0 g krystalů s teplotou tání 225 až 226 °C. Pro  $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$  vypočteno: 61,11 % C, 3,42 % H, 11,88 % N, nalezeno: 61,30 % C, 3,46 % H, 11,82 % N.

#### Příklad 14

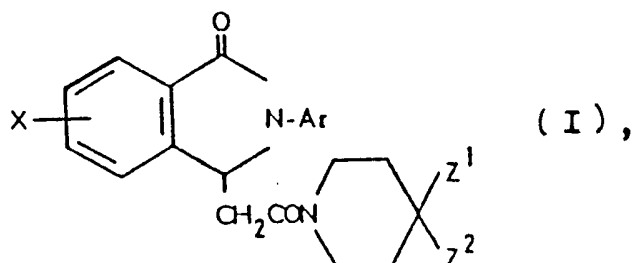
6-Chlor-2-(4-methoxyfenyl)-3-oxoisoindolin-1-octová kyselina

(1) Roztok 20 g 5-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-onu a 27 g ethoxykarbonylmethylen-trifenylfosforanu ve 200 ml suchého toluenu se zahřívá tři hodiny na teplotu 110 °C. Po ochlazení se odstraní výsledný trifenylfosfinoxid. Rekrytalizace surových krystalů poskytla 19,6 g ethylesteru 6-chlor-2-(4-methoxyfenyl-3-oxoisoindolin)-1-octové kyseliny jako bezbarvé krystaly s teplotou tání 129 až 131 °C. Pro  $C_{19}H_{18}ClNO_4$  vypočteno: 63,42 % C, 5,04 % H, 3,89 % N, nalezeno: 63,47 % C, 5,06 % H, 3,87 % N.

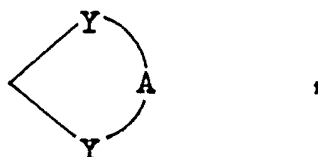
(2) K roztoku 16 g esteru získaného shora uvedeným způsobem v odstavci ad (1) ve 200 ml methanolu se přidá 50 ml vody a 27 g uhličitanu draselného. Směs se míchá tři hodiny při 80 °C. Po ochlazení se nadbytek methanolu oddestiluje. K odparku se přidá 150 ml 3N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z methanolu. Získá se tak 14,2 g titulní sloučeniny tající při 250 až 251 °C. Pro  $C_{17}H_{14}ClNO_4$  vypočteno: 61,54 % C, 4,25 % H, 4,32 % N, nalezeno: 61,53 % C, 4,26 % H, 4,30 % N.

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Sloučenina obecného vzorce I



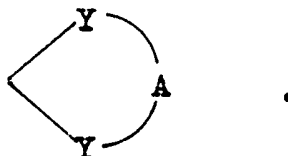
kde X znamená atom vodíku, atom halogenu nebo nitro, Ar je fenyl nebo naftiridinyl, který může mít jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupin halogen, hydroxyl,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, nitro, amino, methylenedioxy, fenoxo, benzyloxy,  $C_{2-5}$ alkanoyloxy,  $\alpha$ - nebo  $\omega$ -hydroxy- $C_{1-4}$ alkyl, benzoyl, amido, kyano, trifluormethyl,  $C_{1-4}$ alkylthio,  $C_{2-5}$ alkanoyloxy- $C_{1-3}$ alkyl,  $C_{2-5}$ alkanoylamino a  $C_{1-4}$ alkoxykarbonyl, a buď skupina  $Z^1$  nebo  $Z^2$  znamená vodík a druhá znamená  $C_{1-4}$ alkanoyloxy nebo hydroxyl, každá skupina  $Z^1$  a  $Z^2$  znamená  $C_{1-4}$ alkoxy, nebo  $Z^1$  a  $Z^2$  společně znamenají hydroxyimino, oxo nebo skupinu obecného vzorce



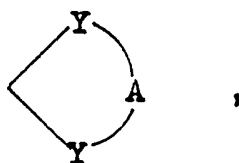
v němž Y znamená kyslík nebo síru a A znamená rozvětvený nebo nerozvětvený  $C_{2-4}$ alkylenový řetězec, který může mít jeden nebo více  $C_{1-4}$ alkylových postranních řetězců, nebo její sůl.

## 2. Sloučenina podle bodu 1, kde Ar znamená fenyl.

3. Sloučenina podle bodu 1, kde Ar znamená naftyridinyl.
4. Sloučenina podle bodu 2, kde fenyl je substituován  $C_{1-4}$ -alkoxy skupinou.
5. Sloučenina podle bodu 3, kde naftyridinyl je substituován halogenem a/nebo  $C_{1-4}$  alkylem.
6. Sloučenina podle bodu 1, kde X znamená vodík.
7. Sloučenina podle bodu 1, kde buď  $Z^1$  nebo  $Z^2$  znamená vodík, druhá ze skupin  $Z^1$  a  $Z^2$  znamená hydroxyl.
8. Sloučenina podle bodu 1, kde  $Z^1$  a  $Z^2$  společně znamenají oxo.
9. Sloučenina podle bodu 1, kde  $Z^1$  a  $Z^2$  společně znamenají skupinu obecného vzorce

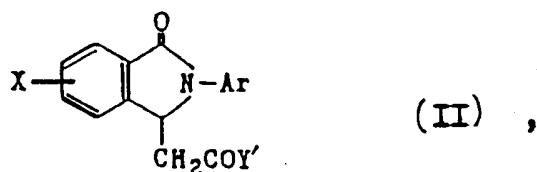


10. Sloučenina podle bodu 9, kde Y znamená kyslík.
11. Sloučenina podle bodu 1, kde X znamená vodík, Ar znamená naftyridinyl, který je substituován halogenem, a  $Z^1$  a  $Z^2$  spolu znamenají skupinu obecného vzorce



v němž Y znamená kyslík a A znamená nerozvětvený  $C_{2-4}$  alkylen.

12. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)karbonylmethylisoidolin-1-on.
13. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-piperidon-1-yl)karbonylmethylisoidolin-1-on.
14. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)karbonylmethylisoidolin-1-on.
15. Způsob výroby sloučeniny podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



v němž X a Ar mají shora uvedený význam a Y' znamená hydroxyl nebo jeho reaktivní derivát, se sloučeninou obecného vzorce III



v němž  $Z^1$  a  $Z^2$  mají shora uvedený význam.

16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství sloučeniny podle bodu 1, které působí na centrální nervový systém, a farmaceuticky přijatelný nosič, vehikulum nebo ředidlo.

Zastupuje: