



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 132 848**⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 405/14, A 61 K 31/395**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94035660/04, 29.09.1994
(30) Приоритет: 30.09.1993 DE P 4333254.4
(46) Дата публикации: 10.07.1999
(56) Ссылки: DE 3907974 A1, 1990. DE 4127849 A, 25.02.93. DE 4101686 A, 1993. SU 900812 A, 1982. SU 1206277 A, 1986.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул.Б.Спасская, д.25, стр.3,
СОЮЗПАТЕНТ

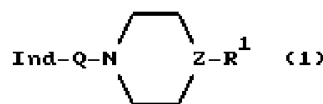
(71) Заявитель:
Мерк Патент ГмбХ (DE)
(72) Изобретатель: Хеннинг Беттхер (DE),
Кристоф Зейфрид (DE), Герд Бартошик
(DE), Хартмут Грайнер (DE)
(73) Патентообладатель:
Мерк Патент ГмбХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ПИПЕРАЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Производные пиперидина и пиперазина формулы I, где Ind - индол-3-ильный остаток, однократно замещенный OH, OA, CN или COR²; R¹ - бензофуран, 2,3-дигидрофуран-5-ил, хроман-6-ил, возможно однократно замещенный CH₂OH или COR²; Q - C_mH_{2m}; Z - N или CR³; A - C₁₋₆-алкил; R² - OH, OA, NH₂; m = 2, 3, 4, а также их

физиологически приемлемые соли оказывают воздействие на центральную нервную систему, прежде всего 5-HT_{1A}-агонистические и 5-HT-Reupt аке-подавляющие действия. 4 с. и 1 з. п. ф-лы, 1 табл.



RU 2 132 848 C1

RU 2 132 848 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 132 848** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl. ⁶ **C 07 D 405/14, A 61 K 31/395**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

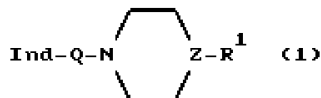
(21), (22) Application: 94035660/04, 29.09.1994
 (30) Priority: 30.09.1993 DE P 4333254.4
 (46) Date of publication: 10.07.1999
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, d.25, str.3,
 SOJuZPATENT

(71) Applicant:
 Merk Patent GmbH (DE)
 (72) Inventor: Khenning Bettkher (DE),
 Kristof Zejfrid (DE), Gerd Bartoshik (DE), Khartmut
 Grajner (DE)
 (73) Proprietor:
 Merk Patent GmbH (DE)

(54) DERIVATIVES OF PIPERIDINE AND PIPERAZINE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ON SAID AND METHOD OF THEIR PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention relates to derivatives of piperidine and piperazine of the formula (I) where Ind is



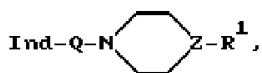
indole-3-yl residue that can be substituted once with groups OH, OA, CN or COR²; R¹ is

benzofuran, 2,3-dihydrofuran-5-yl, chroman-6-yl possibly substituted once with CH₂OH or COR²; Q is C_mH_{2m}; Z is N or CR³; A is C₁₋₆-alkyl; R² is OH, OA, NH₂; m = 2, 3, 4 and their physiologically acceptable salts showing also effect on the central nervous system and firstly on 5-HT_{1A}-agonistic and 5-HT-reuptake-inhibiting effects. EFFECT: improved method of synthesis, centrally acting compounds. 5 cl, 1 tbl, 11 ex

RU 2 132 848 C 1

RU 2 132 848 C 1

Изобретение относится к новым производным пиперидина и пиперазина формулы I



где Ind - незамещенный или одно- или двукратно замещенный гидроксиллом, OA, CN, Hal, COR² или CH₂R индол-3-ильный остаток;

R¹ - незамещенный или однократно замещенный с помощью CN, CH₂OH, CH₂OA или COR² бензофуран-5-ил, соответственно 2, 3-дигидробензофуран-5-ил-, хроман-6-ил, хроман-4-он-6-ил, 3-хромен-6-ил или хромен-4-он-6-ил;

Q - C_mH_{2m};

Z - N или CR³;

A - алкил с 1-6 C-атомами;

Hal - F, Cl, Br или I;

R² -OH, OA, NH₂, NHA или NA₂;

R³ -H, OH или OA;

m - 2,3 или 4,

а также к их физиологическим приемлемым солям.

В основу изобретения положена задача получения новых соединений, которые можно применять для приготовления лекарственных средств.

Найдено, что соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот обладают ценными фармакологическими свойствами. Так, в особенности они оказывают воздействие на центральную нервную систему, прежде всего 5-HT_{1A}-агонистические и 5-HT-R eupt аке-подавляющие действия. Соединения, далее, проявляют серотонин-агонистические и серотинин-антагонистические свойства. Они подавляют связывание содержащих тритий лигандов серотонина с гиппокамфальными рецепторами (Coss егу и др., European f. Pharmacol., 140 (1987), 143-155). Кроме того, наступают изменения в ДОРА-аккумуляции в Striatum и 5-НТР-аккумуляции в N. raphe (Seyfried и др., European f. Pharmacol., 160 (1989), 31-41). Далее, они проявляют анальгетические и снижающие кровяное давление воздействия; так, в случае спонтанно гипертонических, со вставленным катетером, бодрствующих крыс (штамм SHR (Okamoto) NIH-MO-CHB-Kisslegg; метод см. Weeks и fones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med 104 (1960), 646-648), непосредственно измеряемое кровяное давление снижается после перорального введения соединений. Точно также эти соединения пригодны для профилактики и для борьбы с последствиями церебрального инфаркта (арорplexia cerebri), как инсульт и церебральная ишемия.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот поэтому можно применять в качестве лекарственных биологически активных веществ для анксиолитических, антидепрессивных, нейрорейптических, антипсихотических и/или противогипертонических средств и также в качестве промежуточных продуктов для получения других лекарственных биологически активных веществ.

Предметом изобретения являются производные пиперидина и пиперазина

формулы I, а также их физиологически приемлемые соли присоединения кислот.

Остаток A обозначает алкил с 1, 2, 3 4, 5 или 6, в особенности с 1 или 2 C-атомами, предпочтительно метил, далее также этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил или трет-бутил. OA предпочтительно представляет собой метоксигруппу, далее также этокси-, n-пропокси, изопропокси-, n-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет -бутоксигруппу, NHA обозначает предпочтительно метиламиногруппу, далее этиламино-, изопропиламино-, n-бутиламино-, изобутиламино-, втор-бутиламино- или трет-бутиламиногруппу. NA₂ предпочтительно обозначает диметиламиногруппу, далее N-этил-N-метиламино-, диэтиламино-, ди-n-пропиламино-, диизопропиламино- или ди-n-бутиламиногруппу.

Аналогичным образом, CO-NHA предпочтительно обозначает N-метилкарбамоил или N-этил-карбамоил; CO-NH₂ предпочтительно обозначает N, N-диметилкарбамоил или N, N-ди-этилкарбамоил.

Остаток Ind обозначает незамещенный или одно- или двукратно замещенный одним из указанных остатков индол-3-ильный остаток. Предпочтительно он замещен в положении 5, далее также в положении 4, 6 или 7. Далее, возможно замещение в положение 1 или 2. Предпочтительными заместителями индол-3-ильного остатка являются OH, OA, CN, CONH₂, CH₂OH, однако также CO₂H, F, Cl, Br, I, CH₂NH₂, CONHA или CONA₂, причем A предпочтительно обозначает метил или этил.

Остаток R¹ предпочтительно обозначает незамещенный или однократно замещенный с помощью -CH₂OH, - CONH₂, - CO₂A или -CO₂NHA бензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, хроман-6-ил или хромен-4-он-6-ил.

Q предпочтительно обозначает -(CH₂)₄, однако также -(CH₂)₂- или (CH₂)₃-, в то время как Z предпочтительно обозначает -N-, -C(OH)- или -CH-.

Соответственно этому, предметом изобретения являются, в частности, те соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных, в особенности предпочтительно указанных выше значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены путем частичных формул Ia - Ig, которые соответствуют формуле I, где подробнее неуказанные остатки и параметры имеют указанное в случае формулы I значение, где

в Ia : Und - замещенный в положении 5 с помощью OH или OA ндол-3-ильный остаток;

в Ib : Ind - замещенный в положении 5 с помощью CONH₂ или CN индол-3-ильный остаток;

в Ic : Z -азот и R¹ -замещенный или незамещенный бензофуран-5-ил;

в Id : Z -C(OH)- и R¹ - незамещенный или замещенный бензофуран-5-ил;

в Ie : Z - азот и R¹ - 2,3-дигидробензофуран-5-ил;

в If : Z - азот и R¹ - хроман-6-ил;

в Ig : Z - азот и R¹ - хромен-4-он-6-ил.

В особенности предпочтительны

соединения частичных формул I_h, а также I_{ah} - I_{gh}, которые соответствуют частичным формулам I, а также I_a - I_g, где дополнительно Q обозначает -(CH₂)₄.

Предметом изобретения далее является способ получения производных индола формулы I, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II



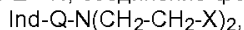
где X¹ - X или NH₂ и X обозначает Cl, Br, I, OH или реакционноспособную функционально превращенную OH-группу; Ind и Q имеют указанные значения,

вводят во взаимодействие с соединением формулы III

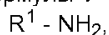


где X² и X³ могут быть одинаковыми или разными и, если X¹ = NH₂, каждый обозначает X или вместе обозначают NH; Z и R¹ имеют указанные значения;

или для получения соединения формулы I, где Z - N, соединение формулы IV



где X, Q и Ind имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы V



где R¹ имеют указанное значение; или соответствующее формуле I соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N-связей, обрабатывают с помощью восстанавливающего средства; или соответствующее формуле I соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают сольволизующим средством; и/или в случае необходимости расщепляют ОА-группу с образованием OH-группы, и/или группу INd, и/или группу Ag превращают в другую группу Ind, и/или группу Ag, и/или полученное основание, или кислоту формулы I путем обработки кислотой или основанием превращают в одну из их солей.

Получение соединений формулы I осуществляют известными способами, которые описаны в литературе (например, в справочниках, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York; выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 4101686), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно также использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Исходные вещества для заявляемого способа при желании можно также получать *in situ* таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы I.

В соединениях формулы II X¹ предпочтительно обозначает X; соответственно этому в соединениях формулы III X² и X³ вместе предпочтительно обозначают NH. Остаток X предпочтительно обозначает хлор или бром; однако он может

также обозначать иод, OH, или реакционноспособную, функционально измененную OH-группу, в особенности алкилсульфонилоксигруппу с 1-6 C-атомами, (например, метансульфилокси) или арилсульфонилоксигруппу с 6-10 C-атомами (например, бензолсульфонилокси, п-толуолсульфилокси, 1- или 2-нафталинсульфилокси).

Соответственно этому производные индола формулы I получают в особенности путем взаимодействия соединений формулы Ind-Q-Cl или Ind-Q-Br с производными пиперидина или пиперазина формулы III, где X² и X³ вместе обозначают NH-группу (ниже обозначают как соединения формулы IIIa).

Соединения формулы II и в особенности формулы III отчасти известны; неизвестные соединения формулы II и III можно легко получать аналогично известным соединениям.

Первичные спирты формулы Ind-Q-OH получают, например, путем восстановления соответствующих карбоновых кислот или их сложных эфиров. Обработка с помощью тионилхлорида, бромводорода, трибромида фосфора или подобных галоидных соединений дает соответствующие галогениды формулы Ind-Q-Hal. Соответствующие сулфоилокси-соединения получают из спиртов Ind-Q-OH путем введения во взаимодействие с соответствующими хлорангидридами сульфокислот.

Соединения, содержащие иод, формулы Ind-Q-I, получают, например, путем воздействия иодида калия на соответствующие сложные эфиры п-толуолсульфокислоты. Амины формулы Ind-Q-NH₂ получают, например, из галогенидов с фталимидом калия или путем восстановления соответствующих нитрилов.

Производные пиперазина формулы IIIa большей частью известны и получают, например, путем взаимодействия бис-(2-хлорэтил)-амина или бис-(2-хлорэтил)-аммонийхлорида с 5-амино-бензофураном, 2,6-дигидро-5-аминобензофураном, 6-амино-хроманом или 6-амино-хромен-4-оном или с соответственно замещенным производным указанных соединений. Соединения формулы III (X² и X³ каждый означает X), например, получают путем восстановления сложных диэфиров формулы

алкил-ООС-CH₂-ZR¹-CH₂-COO-алкил до соединений формулы HO-CH₂-CH₂-ZR¹-CH₂-CH₂-OH (III, X² = X³ = OH) и в случае необходимости путем последующего взаимодействия с SOCl₂, соответственно PBг₃.

Взаимодействие соединений формул II и III осуществляют по способам, которые известны из литературы для алкилирования аминов. В отсутствие растворителя можно сплавлять компоненты друг с другом, в случае необходимости в закрытой трубке или в автоклаве. Однако также можно превращать соединения в присутствии индифферентного растворителя. В качестве растворителя пригодны, например, углеводороды, как бензол, толуол, ксилол; кетоны, как ацетон, бутанон; спирты, как метанол, этанол,

изопропанол, н-бутанол; простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; амиды, как диметилформамид (ДФФ) или N-метил-пирролидон; нитрилы, как ацетонитрил; в случае необходимости также смеси этих растворителей друг с другом или смеси с водой. Может быть благоприятная добавка кислотосвязывающего средства, например гидроксида щелочного или щелочноземельного металла, карбоната или бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла, или другой соли слабой кислоты щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно калия, натрия или кальция; или добавка органического основания, как триэтиламин, диметиланилин, пиридин или хинолин, или избытка аминокомпоненты Ind-Q-NH₂, соответственно производного пиперидина или пиперазина формулы IIIa. В зависимости от применяемых условий время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней; температура реакции составляет 0-150 °C, обычно 20-130°C.

Далее соединение формулы I можно получать тем, что соединение формулы Ind-Q-(CH₂-CH₂-X)₂ (IV) вводят во взаимодействие с соединением формулы R¹-NH₂ (V).

Соединения формулы V большей частью известны; неизвестные соединения можно легко получать по аналогии с известными. Их можно получать, например, исходя из соответственно замещенных нитросоединений, путем восстановления переводить в амины формулы (V). Соединения формулы (IV) можно получать путем взаимодействия Ind-Q-Cl, Ind-Q-Br или Ind-Q-I со вторичными аминами формулы HN(CH₂-CH₂-X)₂.

Взаимодействие соединений формулы IV и V осуществляют по способам, которые известны из литературы для алкилирования аминов и уже указаны выше.

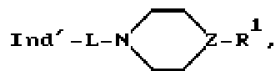
Далее, соединение формулы I можно получать тем, что форпродукт, который вместо атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C-и/или C-N-связей, обрабатывают восстановителем, предпочтительно при температурах от -80 до +250°C в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя.

Восстанавливаемые (заменяемые водородом) группы представляют собой, в частности, кислород в карбонильной группе, гидроксил, арилсульфонилоксигруппу (например, п-толуолсульфонилокси), N-бензолсульфонил, N-бензил или O-бензил.

В принципе, соединения, которые содержат только одну, или соединения, которые содержат наряду друг с другом две или более вышеуказанных групп, соответственно дополнительных связей, можно восстановительно переводить в соединение формулы I; при этом одновременно могут восстанавливаться заместители в группе Ind, которые содержались в исходном соединении. Предпочтительно для этого используют атомарный водород или комплексные гидриды металлов, далее восстановление по Вольфу-Кижнеру, а также восстановления с

помощью газообразного водорода при катализе с помощью переходных металлов.

Предпочтительные исходные вещества для восстановления соответствуют, например, формуле VI



где Ind - остаток Ind, который может быть дополнительно замещен арилсульфонильной группой или алкилоксикарбонильной группой в положении 1;

L - Q или соответствующую остатку Q цепь, где одна или несколько -CH₂-групп заменены на -CO-, и/или один или несколько атомов водорода заменены на одну или несколько OH-групп или двойную связь;

R¹ имеет указанное значение,

где одновременно не могут быть Ind' = Ind и L=Q.

В соединениях формулы VI L предпочтительно обозначает -CO-(CH₂)_{n-2}-CO-, в частности -COCO-, -COCH₂CO-, -CO-(CH₂)₂-CO-, -CO-(CH₂)₃-CO-; -(CH₂)_{n-1}-CO-, в частности -CH₂-CO-, -CH₂CH₂-CO-, -(CH₂)₃-CO- или -(CH₂)₄-CO-; далее, например, -CO-CH₂CH₂-, -CO-(CH₂)₃-, -CH₂-CO-CH₂CH₂- или -CH₂CH₂-CO-CH₂-.

Соединения формулы VI получают, например, путем взаимодействия 4-R¹-пиперазина или 4-R¹-пиперидина с соединением формулы VII



где R¹, Ind', L и X¹ имеют указанные значения,

при условиях, которые были указаны выше для взаимодействия соединений формулы II и III.

Если в качестве восстановителя применяют атомарный водород, то его можно получать, например, путем обработки металлов слабыми кислотами или основаниями. Так, например, можно применять смесь цинка с раствором щелочи или железа с уксусной кислотой. Также пригодно применение натрия или другого щелочного металла, растворенного в спирте, как этанол, изопропанол, бутанол, амилловый или изоамилловый спирт или фенол. Далее, можно применять алюминий-никелевый сплав в водно-щелочном растворе, в случае необходимости при добавке этанола. Также для получения атомарного водорода пригодны амальгамы натрия или алюминия в водно-щелочном или водном растворе. Взаимодействие можно осуществлять также в гетерогенной фазе, причем целесообразно применять водную, или бензольную, или толуольную фазу.

В качестве восстановителя далее особенно предпочтительно можно использовать комплексные гидриды металлов, как Li, AlH₄, NaBH₄, диизобутилалюминийгидрат или NaAl(OCH₂CH₂OCH₃)₂H₂, а также диборан, если желательны, при добавке катализаторов, как Bf₃, AlCl₃ или LiBr. В качестве растворителя для этого пригодны в особенности простые эфиры, как диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, ТГФ, диоксан, диглимы или 1,2-диметоксиэтан, а также углеводороды, как бензол. Для

восстановления с помощью NaBH_4 в качестве растворителя в первую очередь пригодны спирты, как метанол или этанол, далее вода, а также водные спирты. Согласно этим способам предпочтительно восстанавливают при температурах от -80°C до $+150^\circ\text{C}$, в особенности примерно при $0-100^\circ\text{C}$.

Особенно предпочтительно $-\text{CO}$ -группы в амидах кислот [например, таковых формулы VI, где L обозначает $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CO}$ -группу] можно восстанавливать с помощью LiAlH_4 в ТГФ при температурах примерно $0-66^\circ\text{C}$ до CH_2 -групп. При этом одновременно восстановительно отщепляются находящиеся в положении 1 индольного кольца арилсульфонильные защитные группы. N-Бензильные группы могут восстановительно отщепляться с помощью натрия в жидком аммиаке.

Далее, одну или несколько карбонильных групп можно восстанавливать до CH_2 -групп по методу Вольфа-Кижнера, например, путем обработки с помощью безводного гидразина в абсолютном этаноле под давлением и при температурах примерно $150-250^\circ\text{C}$. В качестве катализатора предпочтительно применяют алкогольат натрия. Восстановление также можно варьировать по методу Huang-Minlon тем, что превращают с помощью гидразингидрата в высококипящем, смешивающемся с водой растворителе, как диэтиленгликоль или триэтиленгликоль, в присутствии щелочи, как гидроксид натрия. Реакционную смесь, как правило, кипятят примерно 3-4 часа. Затем отгоняют водой и образовавшийся гидразон разлагают при температурах вплоть до примерно 200°C . Восстановление по Вольфу-Кижнеру также можно осуществлять при комнатной температуре в диметилсульфоксиде с помощью гидразона.

Кроме того, определенные восстановления можно осуществлять при применении газообразного H_2 при каталитическом воздействии переходных металлов, как, например, никель Ренея или палладий. Таким образом, например, Cl, Ba, I, SH или в определенных случаях также OH-группы можно заменять водородом. Точно так же нитрогруппы путем каталитического гидрирования с помощью Pd/H_2 в метаноле можно превращать в NH_2 -группы.

Соединения, которые обычно соответствуют формуле I, однако вместо одного или нескольких N-атомов содержат одну или несколько сольволизуемых групп, можно сольволизировать, в частности гидролизовать, до соединений формулы I.

Исходные вещества для сольволиза, например, получают путем взаимодействия соединения формулы IIIa с соединениями, которые соответствуют формуле II ($\text{X}^1 = \text{X}$), однако вместо одного или нескольких N-атомов содержат одну или несколько сольволизуемых групп. Так, в частности, производные 1-ацил-индола, соответствующие формуле I, однако в положении 1 индольного остатка содержащие ацильную группу, предпочтительно алкоксикарбонильную, алканоильную, алкилсульфонильную или арилсульфонильную группу, смотря по

обстоятельствам, с количеством атомов углерода вплоть до 10, как метан-, бензол- или p-толуолсульфонил, можно гидролизовать до соответствующих, незамещенных в положении 1 индольного кольца производных индола, например, в кислой, лучше в нейтральной или щелочной среде, при температурах $0-200^\circ\text{C}$. В качестве оснований целесообразно применяют гидроксид натрия, калия или кальция, карбонат натрия или калия или аммиак. В качестве растворителя предпочтительно выбирают воду; низшие спирты, как метанол, этанол; простые эфиры, как ТГФ, диоксан; сульфоны, как тетраметилсульфон; или их смеси, особенно содержащие воду смеси. Гидролиз также можно осуществлять уже при обработке одной водой, в особенности при кипении.

Далее, соединение формулы I само по себе известными способами можно превращать в другое соединение формулы I.

Соединение формулы I, где Ind обозначает замещенный с помощью CO-R^1 индол-3-альный остаток, можно получать путем дериватизации соответствующих карбокси-индол-3-ильных соединений. Например, кислоты можно этерифицировать до сложных эфиров с помощью соответствующих спиртов или алкогольатов при применении само по себе известных методов. Далее, кислоты или сложные эфиры можно амидировать с помощью первичных или вторичных аминов. Предпочтительно взаимодействие свободной карбоновой кислоты с амином при условиях пептидного синтеза. Эта реакция предпочтительно проводится в присутствии дегидратирующего средства, например карбодимида, как дicycloгексилкарбодимид или N-(3-диметиламинопропил)-N-этил-карбодимид; далее, ангидрид пропанфосфорной кислоты (см. *Angew. Chem.* 92, 129, 1980), дифенилфосфорилазид или 2-этокси-N-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, в инертном растворителе, например галогенированном углеводороде, как дихлорметан, простом эфире, как ТГФ или диоксан, амиде, как ДМФ или диметилацетамид, нитриле, как ацетонитрил, при температурах примерно от -10°C до 40°C , предпочтительно при $0-30^\circ\text{C}$. Вместо кислоты, соответственно амида, также можно использовать в реакции реакционноспособные производные этих веществ, например, такие, в которых реакционноспособные группы промежуточно блокированы защитными группами. Кислоты также можно применять в форме их активированных сложных эфиров, которые целесообразно получают *in situ*, например, путем добавки 1-гидроксibenзтриазола или N-гидроксисукцинимид.

Далее, циан-замещенные индол-3-ильные остатки можно гидролизовать до карбокси-индол-3-ильных или карбоксамидо-индол-3-ильных остатков.

Особенно благоприятно, однако, наоборот, также получать нитрилы путем отщепления воды, исходя из амидов, например, с помощью трихлорацетилхлорида с $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (*Synthesis* (2), 184, 1985) или с помощью POCl_3 (*J. Org. Chem.* 26, 1003, 1961).

Полученное основание формулы I с

помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения пригодны кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, как серная кислота; галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромводородная кислота; фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота; азотная кислота; сульфаминовая кислота; далее, органические кислоты, в частности алифатические, алициклические, арилатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, как муравьиная, уксусная, пропионовая, пивалиновая, диэтилуксусная, малоновая, янтарная, пимелиновая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, бензойная, салициловая, 2-фенилпропионовая, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая, кислота; метан- или этансульфокислота; этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Свободные основания формулы I, если желательно, можно высвободить из их солей путем обработки сильными основаниями, как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия, если в молекуле нет никаких других кислотных групп. В тех случаях, где соединения формулы I содержат свободные кислотные группы, то солеобразование также можно достигать с помощью оснований. В качестве оснований пригодны гидроксиды щелочных металлов, гидроксиды щелочноземельных металлов или органические основания в форме первичных, вторичных или третичных аминов.

Предметом изобретения далее является применение соединений формулы I и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, в особенности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно перерабатывать в пригодную дозировочную форму.

Предметом изобретения далее являются средства, в особенности фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей. Эти композиции могут использоваться в качестве лекарственного средства в медицине и ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для энтерального (например, орального), парентерального или топического применения и не реагируют с новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелин. Для энтерального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки, капли или свечи; для

парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы; далее, суспензии, эмульсии или имплантаты; для топического применения служат мази, кремы или пудра. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекции.

Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как смазки, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они также могут содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли могут применяться при терапевтической обработке человеческого или животного организма и при борьбе с заболеваниями. Они пригодны для лечения заболеваний центральной нервной системы, как состояния напряжения, депрессии и/или психозы, и побочных действий при лечении гипертонии (например, с помощью α -метилдона). Далее, соединения могут найти применение в эндокринологии и гинекологии, например для лечения акромегалии, недоразвития половых желез, вторичной аменореи, предменструального синдрома, нежелательной пуэрперальной лактации, далее для профилактики и терапии церебральных нарушений /например, мигрени/, в особенности в гериатрии, подобно, как известные эргот-алкалоиды, и для борьбы с последствиями церебральных инфарктов (Aroplexia cerebri), как инсульт и церебральная ишемия.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводятся аналогично известным, имеющимся в продаже препаратам (например, Бромкриптин, Дигидроэргокорнин), предпочтительно в дозах примерно 0,2 - 500,0 мг, в особенности 0,2 - 50,0 мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,001 - 10,0 мг/кг веса тела. Низкие дозировки (примерно 0,2 - 1 мг на дозировочную единицу; примерно 0,001 - 0,005 мг/кг веса тела) применяются, в частности, в случае средства против мигрени; для прочих показаний предпочтительны дозировки 10-50 мг на дозировочную единицу. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое подлежит лечению. Предпочтительно оральное применение.

В нижеследующих примерах "обычная обработка" обозначает: если необходимо, добавляют воду, экстрагируют дихлорметаном, отделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия,

отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. Температуры указаны в °C. R_f - значения получают с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле.

Пример 1. 1,8 г 3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола (получен путем diazотирования p-метоксианилина, взаимодействия с этиловым эфиром циклогексанон-2-карбоновой кислоты по Japp-Klingemann до получения 4-(2-карбэтокси-индол-3-ил)-масляной кислоты, омыления, декарбоксилирования, восстановления с помощью LiAlH₄ и взаимодействия с SOCl₂), а также 1,9 г 1-(2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил)-пиперазина (получен путем взаимодействия N,N-бис-(2-хлорэтил)-амина с 2-гидроксиметил-5-амино-бензофураном) растворяют в 200 мл ацетонитрила и перемешивают 10 часов при комнатной температуре. После обычной обработки получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-/2-гидроксиметилбензофуран-5-ил/-пиперазин. Т. пл. = 159°C.

Аналогичным образом путем взаимодействия

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин; т. пл. = 111 - 112°C;

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин, т. пл. 220 - 222°C; 3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин, т.пл. = 129 - 130 °C;

метилового эфира 3-(4-хлорбутил)-5-индолкарбоновой кислоты с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

этилового эфира 3-(4-хлорбутил)-5-индолкарбоновой кислоты с 1-(бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-этоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-метокси-индола с 1-(бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонил-индола с 1-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-[4-хлорбутил]-5-циан-индола с 1-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-хлор-индола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-хлор-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонил-индола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином

получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонил-индола с

5 4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидином получают

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(хлорбутил)-5-метоксикарбонилиндола с

10 4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидином получают

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

15 3-(4-хлорбутил)-5,6-диметокси-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают

1-[4-(5,6-диметокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-циан-индола с

20 1-(2-карбоксо-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают

1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-/2-карбоксо-бензофуран-5-ил/пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-6-фтор-индола с

25 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают

1-[4-(6-фтор-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиперазин.

Пример 2. Кипятят 1,8 г

30 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина (получен согласно примеру 1) со 100 мл 2 н. этанольного раствора КОН в течение 0,5 часа,

обрабатывают, как обычно, и получают 1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин.

35 Аналогичным образом путем омыления соответствующего сложного эфира исходя из

1-[4-(5-этоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-

4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают

1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)-бутил]-

4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

40 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазина получают

1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-

4-(2,3-

45 дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-

4-(2,3-

50 дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидина получают

1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-

4-гидрокси-пиперидин.

Пример 3. 2,8 г

55 1-[4-(5-карбоксо-индол-3-ил)бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина

суспендируют в 100 мл N-метилпирролидона.

Затем добавляют 3,2 г

2-хлор-1-метил-пиридинийметансульфоната и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. В образовавшийся раствор пропускают вплоть до насыщения

высушенный газообразный NH₃ и снова перемешивают 10 часов. После обычной обработки получают

1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]-

4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем

амидирования нижеследующих карбоновых кислот с помощью 2-хлор-1-метил-пиридинийметансульфоната из 1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидина получают

1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин, т. пл. = 155 - 157°C;

1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидина получают

1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин, т. пл. = 69°C (разложение);

1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина получают

1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин.

Пример 4. Аналогично примеру 3, исходя из 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперазина, путем взаимодействия с 2-хлор-1-метил-пиридинийметансульфонатом получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Т.пл. = 269 - 272°C (гидрохлорид).

Пример 5. Смесь 2,6 г 3-(2-аминоэтил)-5-циан-индола (получен путем взаимодействия 5-цианиндола с 2-хлорацетилхлоридом с образованием 3-(3-хлорацетил)-5-циан-индола, последующего восстановления с помощью диборана, взаимодействия с фталимидом и гидролиза) и 1 эквивалента 5-[N,N-бис-(2-хлорэтил)-амино]-бензофурана (получен путем взаимодействия 2-хлорэтил-хлорида с 5-аминобензофураном и последующего восстановления с помощью диборана) в 40 мл ацетона и 40 мл воды кипятят в течение 20 часов и после этого обрабатывают, как обычно. Получают 1-[2-(5-циан-индол-3-ил)-этил]-4-бензофуран-5-ил-пиперазин.

Аналогичным образом, путем взаимодействия

5-[N,N-бис-(2-хлорэтил)-амино]-бензофурана с 3-(4-аминобутил)-5-метоксиметил-индолом получают

1-[4-(5-метоксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-гидрокси-индолом получают 1-[3-(5-гидрокси-индол-3-ил)-пропил]-4-бензофуран-5-ил-пиперазин;

с 3-(2-аминоэтил)-5-метокси-индолом получают 1-[2-(5-метокси-индол-3-ил)-этил]-4-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с метиловым эфиром 3-(3-аминопропил)-5-индол-карбоновой кислоты получают 1-[3-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с этиловым эфиром 3-(2-аминоэтил)-5-индол-карбоновой кислоты получают 1-[2-(5-этоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с 3-(4-аминобутил)-5-фтор-индолом получают 1-[4-(5-фтор-индол-3-ил)бутил]-4-(бензофуран

-5-ил)-пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-циан-индолом получают

1-[3-(5-циан-индол-3-ил)-пропил]-4-(2-карбок-и-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

5 Пример 6. Аналогично примеру 5, путем взаимодействия 3,2 г 3-(2-амино-этил)-5-метокси-индола с 1,3 эквивалентами

с-[N,N-бис-(2-хлорэтил)-амино]-хромана (получен путем взаимодействия 2-хлорацетил-хлорида с 6-аминохроматом и последующего восстановления с помощью диборана) получают 1-[2-(5-метокси-индол-3-ил)-этил]-4-хроман-6-ил-пиперазин.

15 Аналогичным образом, путем взаимодействия 6-[N,N-бис-(2-хлорэтил)-амино]-хромана с

3-(4-аминобутил)-5-метоксиметил-индолом получают 1-[4-(5-метоксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-гидрокси-индолом получают 1-[3-(5-гидрокси-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

25 с 3-(2-аминоэтил)-5-метокси-индолом получают 1-[2-(5-метокси-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

с метиловым эфиром 3-(3-аминопропил)-5-индол-карбоновой кислоты получают 1-[3-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-хроман-6-ил-пиперазин;

с этиловым эфиром 3-(2-аминоэтил)-5-индол-карбоновой кислоты получают 1-[2-(5-этоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

с 3-(4-аминобутил)-5-фтор-индолом получают 1-[4-(5-фтор-индол-3-бутил)-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-циан-индолом получают 1-[3-(5-циан-индол-3-ил)-пропил]-4-(3-карбок-и-хроман-6-ил)-пиперазин.

Пример 7. Раствор 3,9 г 1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина в 250 мл ДМФ смешивают с 1 г N-метилформалина. При перемешивании добавляют раствор 1 эквивалента трет-бутиламина в 5 мл ДМФ, 1,3 г 1-гидроксибензотриазола, а также раствор 1,9 г

50 N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимид-гидрохлорида в 20 мл ДМФ. Перемешивают 16 часов при комнатной температуре и фильтрат выпаривают. После обычной обработки получают 1-[4-(5-N-трет-бутил-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем взаимодействия с трет-бутиламином, исходя из

60 1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-N-трет-бутилкарбамоил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

из 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбок-и-бензофуран-5-ил)-пиперазина, получают

1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-N-трет-бутил-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 8. Смесь 2,1 г 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина (получается согласно примеру 1), 1,8 г пиридингидрохлорида, а также 50 мл пиридина кипятят в течение 3 часов. Охлаждают, выпаривают, обрабатывают как обычно и получают 1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин. Т.пл. = 220 - 222°C.

Аналогичным образом:

из

1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

из 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

из

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидроксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

из

1-[4-(5-метоксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

из 1-[2-(5-метокси-индол-3-ил)-этил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[2-(5-гидрокси-индол-3-ил)-этил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 9. Аналогично примеру 1 исходя из 3-(4-хлорбутил)-5-цианиодида (получен путем взаимодействия 5-циан-индола с 4-хлорбутирилхлоридом с образованием 3-(4-хлорбутирил)-5-метокси-индола) и последующего восстановления с помощью $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ путем взаимодействия его с 1-(2-этоксикарбонилбензофуран-5-ил)-пиперазином (получен путем взаимодействия N,N-бис-(2-хлорэтил)-амина с 2-этоксикарбонил-5-амино-бензофураном) после обычной обработки получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-этоксикарбонил-бензофуран-5-ил)-пиперазин. Т.пл. = 221 - 223°C /дигидрохлорид/. Аналогичным образом, путем взаимодействия

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(5-цианбензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-цианбензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-диметокси-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-диметокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-дифтор-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-дифтор-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

метилового эфира 3-(4-хлорбутил)-6-индолкарбоновой кислоты с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(6-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

этилового эфира 3-(3-хлорпропил)-6-индол-карбоновой кислоты с 1-(2-циан-бензофуран-5-ил)-пиперазином

получают

1-[3-(6-этокси-карбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-(2-циан-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(2-N-метил-карбамоил-бензофурана-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-N-метилкарбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-6-хлор-индола с 1-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(6-хлор-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(2-хлорэтил)-5-циан-индола с 1-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[2-(5-циан-индол-3-ил)-этил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(2-хлорэтил)-5,6-дихлор-индола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[2-(5,6-дихлор-индол-3-ил)-этил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонил-индол а с 1-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(2-хлорэтил)-5-метоксикарбонил-индола с 4-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-4-пиперидино м получают 1-[2-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-6-метоксикарбонил-индол а с 4-(3-карбоксы-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидином получают 1-[4-(6-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(3-карбоксы-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-7-метоксикарбонил-индол а с 4-(3-карбоксы-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидином получают 1-[4-(7-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(3-карбоксы-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-диметокси-индола с 1-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-диметокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбоксы-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 10. К суспензии 0,6 г литийалюминийгидрида в 20 мл ТГФ при перемешивании и при комнатной температуре прикапывают раствор 3,6 г 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазина в 40 мл ТГФ. Затем перемешивают следующий час при 25°C, добавляют 20 мл разбавленного раствора гидроксида натрия, отфильтровывают и фильтрат обрабатывают, как обычно. Получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем восстановления.

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-

(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

1-[3-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают
 1-[3-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидин;

1-[2-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают
 1-[2-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидин;

Пример 11. В кипящий раствор 2,5 г 1-(4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина в 50 мл абсолютного метанола в течение 2 часов пропускают газообразный HCl. Затем кипятят следующий час, обрабатывают, как обычно, и получают

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин получают
 1-(4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина получают
 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбокситеннофуран-5-ил)-пиперазина получают
 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил-пиперазин.

Пример А. Стекланный пузырек для инъекции.

В растворе 100 г биологически активного вещества формулы I и 5 г динатрийгидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды с помощью 2 н. соляной кислоты устанавливают pH 6,5, раствор стерильно фильтруют, различают в стеклянные пузырьки для инъекции, лиофилизируют и стерильно закрывают. Каждый стекланный пузырек содержит 5 мг биологически активного вещества.

Пример Б. Свечи.
 Расплавляют смесь 20 мг биологически активного вещества формулы I с 100 г лецитина сои и 1400 г масло какао, разливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример В. Раствор.
 Готовят раствор из 1 г биологически активного вещества формулы I, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{NaHPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH 6,8, доливают до объема 1 л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять в качестве глазных капель.

Пример Г. Мазь.
 500 мг биологически активного вещества формулы I смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д. Таблетки.
 Смесь 1 кг биологически активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют обычным образом в таблетки, таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг биологически активного вещества.

Пример Е. Драже.

Аналогично примеру Д, прессуют таблетки, которые затем обычным образом покрывают покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

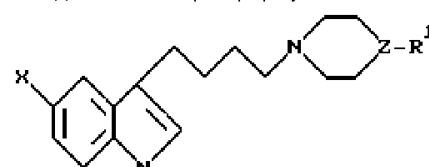
Пример Ж. Капсулы.

2 мг биологически активного вещества формулы I обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример З. Ампулы.

Раствор 1 кг биологически активного вещества формулы I в 60 л дважды перегнанной воды разливают в ампулы, лиофилизируют в асептических условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 мг биологически активного вещества.

Биологическая активность определялась для соединений общей формулы I:

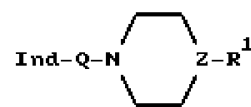


Данные по фармакологической активности приведены в таблице.

Таким образом видно, что соединения согласно изобретению обладают антидепрессантной и анксиолитической активностью.

Формула изобретения:

1. Производные пиперидина и пиперазина формулы I



где Ind - однократно замещенный с помощью OH, OA, CH или COR² индол-3-ильный остаток;

R¹ - незамещенный или однократно замещенный с помощью CH₂OH или COR² бензофуран-5-ил,

2,3-дигидробензофуран-5-ил, хроман-6-ил;

Q - C_mH_{2m};

Z - N или CR³;

A - алкил с 1 - 6 C-атомами;

R² - OH, OA или NH₂;

R³ - H, OH или OA;

m = 2,3 или 4,

а также их физиологически приемлемые соли.

2. Производные формулы I по п.1, представляющие собой

(а) 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]

4-(2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

(б) 1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]

4-гидрокси-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

(с) 1-[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]

4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

(д) 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)]-бутил]

4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

(е) 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]

4-(2-этоксикарбонилбензофуран-5-ил)-пиперазин;

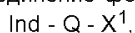
(ф) 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]

4-(2-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

(g)
1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)]-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

(h)
1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин.

3. Способ получения производных пиперазина и пиперидина формулы I по п. 1, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II



где X^1 -X или NH_2 и X - хлор, бром, иод, OH или реакционноспособная, функционально измененная OH-группа;

Ind и Q имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы III



где X^2 и X^3 могут быть одинаковыми или разными и обозначают X, если $\text{X}^1 = \text{NH}_2$, или вместе обозначают NH;

Z и R^1 имеют указанные значения, или соответствующее формуле I соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп,

обрабатывают сольволизирующим средством, и/или в случае необходимости ОА-группу расщепляют с образованием OH-группы, и/или группу Ind, и/или группу R^1 превращают в другую группу Ind и/или R^1 , и/или полученное основание или кислоту формулы I путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из их солей.

4. Способ приготовления фармацевтической композиции, отличающийся тем, что соединение формулы I по п.1 или одну из его фармацевтически приемлемых солей вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом превращают в пригодную дозировочную форму.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая 5-HT_{1A}-агонистическим и 5-HT-Reuptake-подавляющим действием, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы I по п.1 или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве и при необходимости обычные добавки и носители.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Пример	T _{пл} /°C/	X	Z	R ¹	5-НТ1А /нмоль/	5-НТ повторное поглощение /нмоль/
1	159	OCH ₃	N	A	0,2	40
3	69 (d)	CONH ₂	CON	B	0,2	3
3	155-157	CONH ₂	CH	B	2	7
1	111-112	OCH ₃	N	B	0,4	50
9	221-223	CN	N	C	3	0,3
4	269-272	CN	N	D	0,5	0,2
1	129-130	OCH ₃	N	E	2	80
8	220-222	OH	N	E	0,2	1

A- 2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил;

B- 2,3-дигидробензофуран-5-ил;

C- 2-этоксикарбонил-бензофуран-5-ил;

D- 2-карбамоил-бензофуран-5-ил;

E- хроман-6-ил.

RU 2132848 C1

RU 2132848 C1