

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

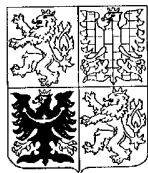
2000 - 4780

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/14
C 07 D 405/12
C 07 D 401/14
C 07 D 209/20
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445
A 61 P 25/24

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/00820**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/DK99/00326**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/67237**

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Moltzen Ejner Knud, Gentofte, DK;

Mikkelsen Ivan, Koge, DK;

Krog-Jensen Christian, Copenhagen, DK;

(74) Zástupce:

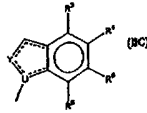
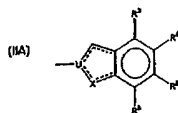
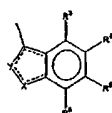
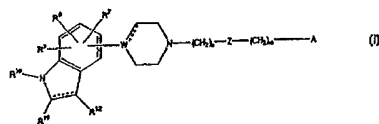
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované 4-,5-,6-, nebo 7-indolové nebo
indolinové deriváty**

(57) Anotace:

Substituovaný 4-, 5-, 6- a 7-indolový nebo indolinový derivát vzorce (I), kde A je skupina obecného vzorce (IIA), (IIB) a (IIC), kde X, U, Y, R³ až R¹², Z, W, n a m mají specifický význam. Tyto sloučeniny jsou silné inhibitory zpětného příjmu serotoninu a mají antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory.



Substituované 4-, 5-, 6- nebo 7-indolové nebo indolinové deriváty

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových 4-, 5-, 6- a 7-indolů a indolinových derivátů, které jsou silné inhibitory zpětného příjmu serotoninu, farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek a jejich použití pro léčení poruch nebo onemocnění reagujících na inhibici zpětného příjmu serotoninu. Sloučeniny podle vynálezu mají také antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory a jsou považovány za zvláště užitečné pro léčení deprese.

Dosavadní stav techniky

Selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu (nebo 5-HT) označované jako SSRI jako je fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin a citalopram, představují hlavní krok směrem k léčení deprese, protože mají méně vedlejších účinků a méně vážné vedlejší účinky ve srovnání s první generací antidepresivních látek (tricyklické a neselektivní inhibitory MAO). Vedlejší účinky spojené s první generací antidepresivních látek jsou takové, že je nutno u některých pacientů přestat s léčením.

SSRI a všechny další antidepresivní látky běžně dostupné na trhu mají vážné nevýhody v tom, že pro dosažení terapeutického účinku je nezbytné několikátýdenní podávání. Pozdní nástup účinku představuje významný problém, zvláště při léčení pacientů s vážnou depresí a sebevražednými sklony. Navíc jeden ze tří pacientů na látky SSRI nereaguje.

Elektrofyzilogické experimenty na krysách ukázaly, že akutní podávání SSRI snižuje podněty 5-HT neuronů v dorzálním raphe

nucleus v mozku hlodavců, zatímco prodloužené léčení látkami SSRI vede k normalizaci dráždivé aktivity neuronů 5-HT (Arborelius, L. a další, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995, 352, 157; Gartside, S. E. a další, *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1064; Chaput, Y. a další, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1986, 33, 342).

Dále bylo ukázáno, že návrat dráždivé aktivity 5-HT neuronů je spojen s desenzitizací somatodendritických 5-HT_{1A} autoreceptorů (Le Poul, E. a další, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995, 352, 141; Invernizzi, R. a další, *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 260, 243).

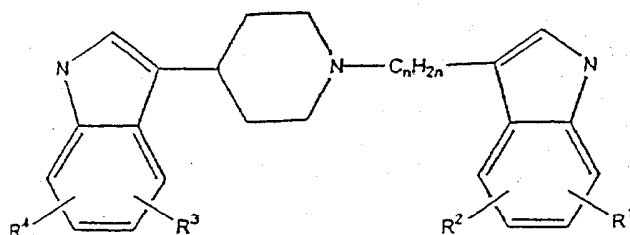
Bylo tedy navrhováno, že současné podávání látek SSRI a prostředku způsobujícího rychlou desenzitizaci nebo inhibici zpětnovazebného mechanismu zprostředkovaného 5-HT_{1A} receptorem, by vedlo k rychlému nástupu antidepresivního účinku (Artigas, F. a další, *Trends Neurosci.* 1996, 19, 378; De Vry, J. a další, *Drug News Perspec.* 1996, 9, 270).

Účinek kombinovaného podání sloučeniny inhibující zpětný příjem serotoninu a antagonisty 5-HT_{1A} receptoru bylo testováno v několika studiích (Innis, R. B. a další, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 143, str. 195 - 204 a Gartside, S. E., *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, str. 1064 - 1070, Blier, P. a další, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 220). V těchto studiích bylo zjištěno, že látky s antagonistickými účinky na 5-HT_{1A} receptor inhibují snížení dráždění způsobené akutním podáváním inhibitorů zpětného příjmu serotoninu.

Navíc bylo v klinických experimentech testováno léčení kombinací pindololu (dobře známý receptor 5-HT_{1A} a antagonist β -adrenoceptoru) a látek SSRI. Během jednoho týdne bylo uváděno významné zlepšení nálady pacientů. Navíc bylo zjištěno, že kombinované podání pindololu a SSRI má dobrý vliv na pacienty, kteří nereagovali na léčení současně dostupnými antidepresivními látkami (Artigas F. a další, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, str. 248 - 251 a Blier, P. a další, *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, str. 217 - 222).

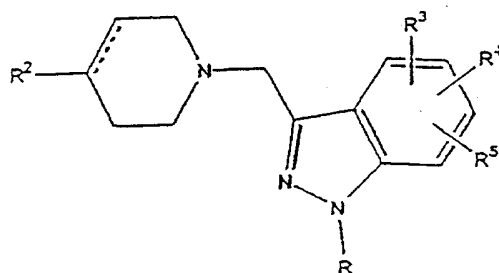
Bylo podáno několik patentových přihlášek, které pokrývají použití kombinace antagonisty 5-HT_{1A} a inhibitoru zpětného příjmu serotoninu pro léčení deprese (viz EP-A2-687 472 a EP-A2-714 663).

DE patentová přihláška No. 4414113 popisuje určité 4-(indol-3-yl)-1-(indol-3-yl-alkylen)-piperidiny obecného vzorce



kde n je 2 až 6 a další substituenty jsou definovány v přihlášce. Nárokové sloučeniny mají mít antagonistické a agonistické účinky na serotonin a mají vliv na akumulaci DOPA v corpus striatum a akumulaci 5-HTP v n. raphe. Žádné další biologické údaje se neuvádějí.

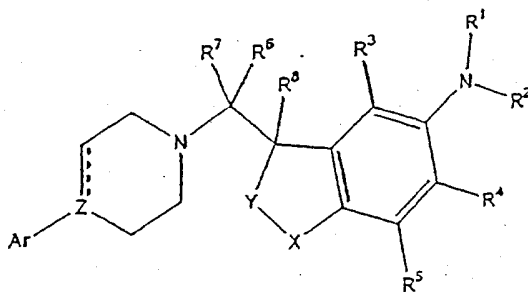
Zveřejněná patentová přihláška WO 94/21626 popisuje sloučeniny obecného vzorce



kde R₂ je heteroaryl a další substituenty jsou definovány v přihlášce. Ve vynálezu se konkrétně uvádí sloučenina, kde R₂ je 5-indolyl, a která je strukturně blízké příbuzná sloučeninám podle vynálezu. Žádné údaje se neuvádějí. Uvádí se pouze, že sloučeniny

mají hodnoty K_i menší než $1,5 \mu\text{M}$ v testu na vytěsňování ^3H spiperonu ze subtypů lidského receptoru D4 pro dopamin v klonovaných buněčných liniích. Patentová přihláška WO 94/21627 a No. 94/21630 se týká podobných sloučenin, které mají afinitu k lidským receptorům D4 pro dopamin.

Patentová přihláška WO 95/33721 se týká 1-(indanmethyl, dihydrobenzofuranylmethyl, dihydrobenzothiofenylmethyl)piperidinových, tetrahydropyridinových nebo piperazinových derivátů obecného vzorce



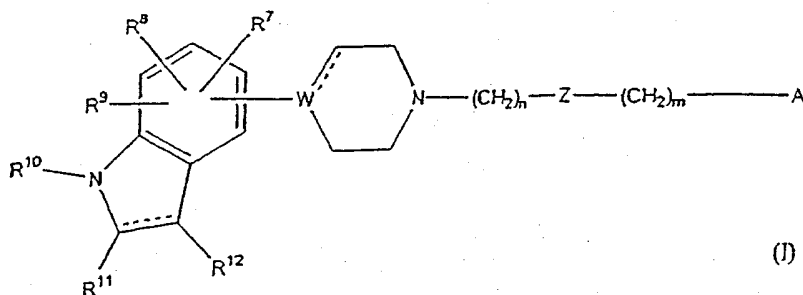
kde jedna ze skupin X a Y je CH_2 a druhá je zvolena ze skupiny CH_2 , O, nebo S, Ar je aryl nebo heteroaryl, například 1-, 2-, nebo 3-indolyl a další substituenty jsou definovány v přihlášce. Sloučeniny interagují s centrálními receptory 5-HT, zvláště s 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptory. Některé ze sloučenin mají údajně inhibiční vliv na zpětný příjem 5-HT.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučenin se silnými inhibičními účinky na zpětný příjem serotoninu stejně jako antagonistickými účinky na receptorech 5-HT_{1A} . Tyto sloučeniny mohou být použitelné jako léčiva s rychlým nástupem působení pro léčení afektivních poruch, jako je deprese.

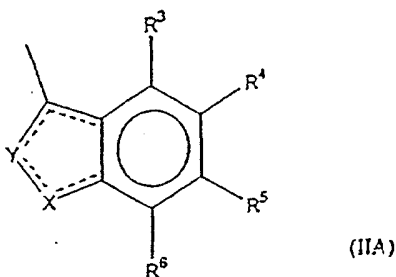
Další předmět předkládaného vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku, který jako účinné složky obsahuje tyto sloučeniny.

Vynález tedy mimo jiné zahrnuje, samostatně nebo v kombinaci, substituované 4-, 5-, 6-, nebo 7-indolové nebo indolinové deriváty vzorce (I)



kde W je N, C, CH nebo COH a tečkované čáry znamenají popřípadě přítomné vazby,

a kde A je skupina obecného vzorce



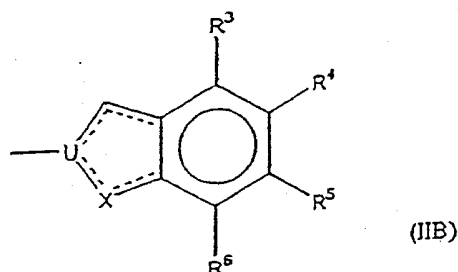
kde X je CR^{1A} , CHR^{1A} , N, NR^{1B} , O, nebo S, kde R^{1A} je jak definováno pro R^9 níže, a kde R^{1B} je jak definováno pro R^{10} níže;

Y je CR^{2A} , CHR^{2A} , N, NR^{2B} , O, nebo S, kde R^{2A} je jak definováno pro R^3 až R^9 níže, a kde R^{2B} je jak definováno pro R^{10} níže, a

tečkované čáry znamenají případné vazby;

za předpokladu, že skupiny X a Y neznamenaají obě současně O nebo S;

A znamená skupinu obecného vzorce

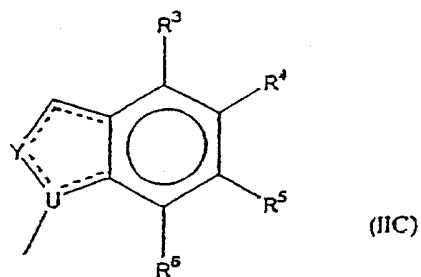


kde X je CR^{1A} , CHR^{1A} , N, NR^{1B} , O, nebo S, kde R^{1A} je jak definováno pro R^3 až R^9 níže, a kde R^{1B} je jak definováno pro R^{10} níže;

U je C, CH, nebo N; a

tečkované čáry znamenají případné vazby;

A znamená skupinu obecného vzorce



kde U je C, CH, nebo N;

Y je CR^{2A} , CHR^{2A} , N, NR^{2B} , O, nebo S, kde R^{2A} je jak definováno pro R^3 až R^9 níže, a kde R^{2B} je jak definováno pro R^{10} níže;

a tečkované čáry znamenají případné vazby;

n je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, a m je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

Z je CH₂, O, S, CO, SO, nebo SO₂, za předpokladu, že jestliže n je 0, potom Z je CH₂;

R³ až R⁹ a R¹¹ až R¹² jsou nezávisle zvoleny ze skupiny atom vodíku, halogen, kyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxykarbonyl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₁₋₆-alkylkarbonyl, fenylkarbonyl, halogenem substituovaný fenylkarbonyl, trifluormethyl, trifluormethylsulfonyloxy, C₁₋₆-alkylsulfonyl, aryl a heteroaryl, a/nebo dvě sousední skupiny ze skupin R³ až R⁹ mohou spolu tvořit skupinu methylenedioxy,

a/nebo dvě sousedící skupiny R⁷ až R⁹ mohou spolu tvořit cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh, který může být substituován jednou nebo více methylovými skupinami,

a/nebo jedna ze skupin R³ až R⁹ může alternativně být skupina -NR¹³R¹⁴, kde R¹³ je jak definováno pro R¹⁰ níže a R¹⁴ je atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, nebo heteroaryl-C₁₋₆-alkyl;

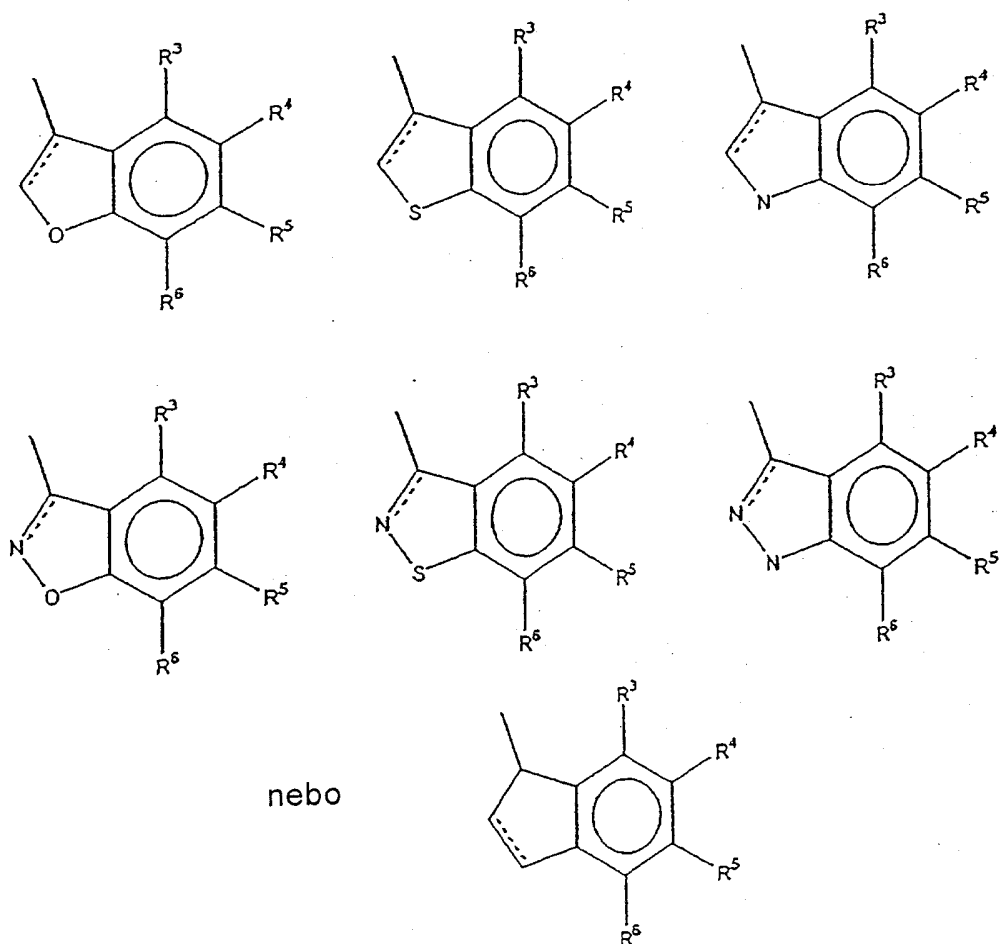
R¹⁰ je

- atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, acyl, thioacyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, trifluormethylsulfonyl, arylsulfonyl, nebo heteroarylsulfonyl;
- R¹⁵VCO-, kde V je O nebo S, a R¹⁵ je C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, nebo heteroaryl; nebo
- skupina R¹⁶R¹⁷NCO- nebo R¹⁶R¹⁷NCS-, kde R¹⁶ a R¹⁷ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, heteroaryl, nebo aryl, nebo R¹⁶ a R¹⁷ spolu s atomem dusíku, na který jsou

navázány, tvoří skupinu pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, nebo perhydroazepin;

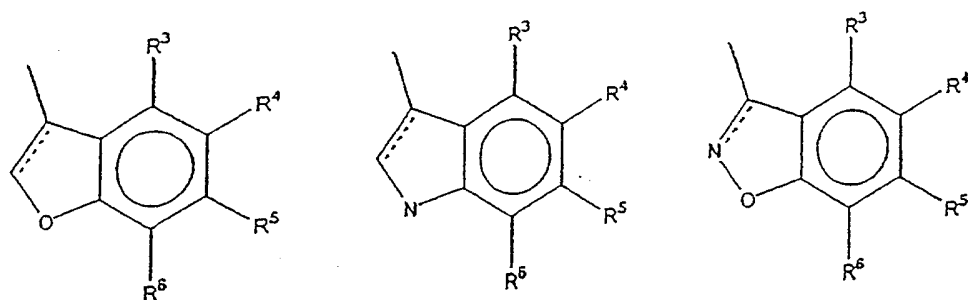
nebo jejich adiční soli s kyselinami.

V konkrétním provedení jsou sloučeniny podle vynálezu látky, ve kterých A znamená skupinu vzorce (IIA), včetně takových sloučenin, kde A je skupina dále uvedených vzorců:

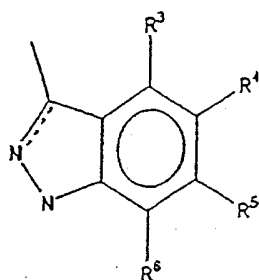


kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno výše.

V dalším konkrétním provedení je A skupina vzorce



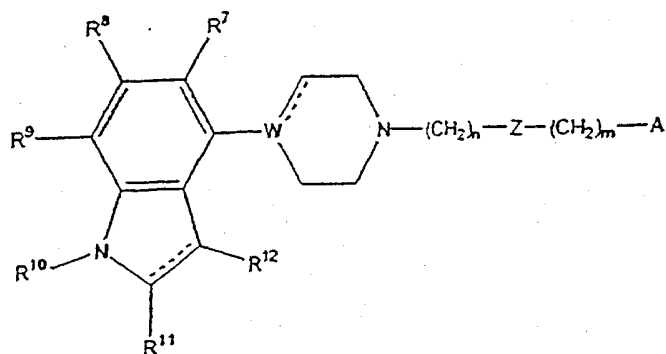
nebo



kde

kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno výše.

V dalším konkrétním provedení se předkládaný vynález týká sloučenin vzorce



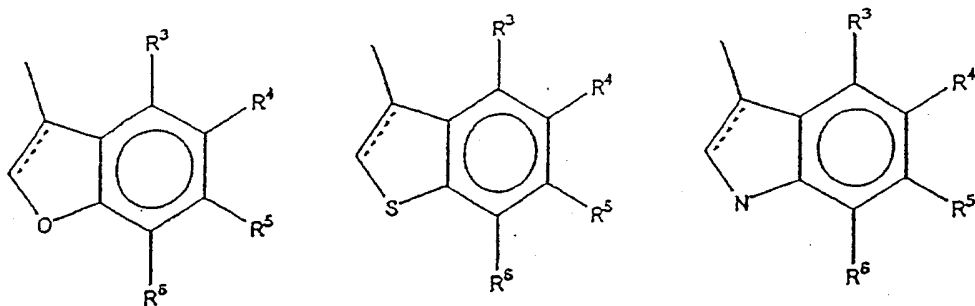
(II)

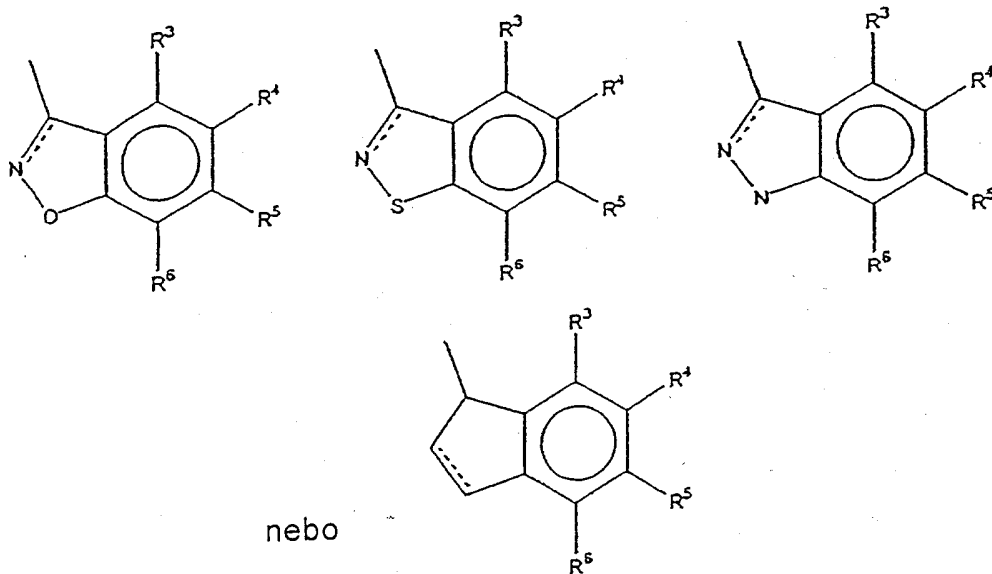
kde R^7 až R^{12} , W, A, Z, n, m a tečkované čáry jsou jak definováno výše.

Ve zvláštním provedení skupina Z je CH_2 a $n + m$ je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6.

V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučenin vzorce II výše a A je skupina obecného vzorce IIA výše.

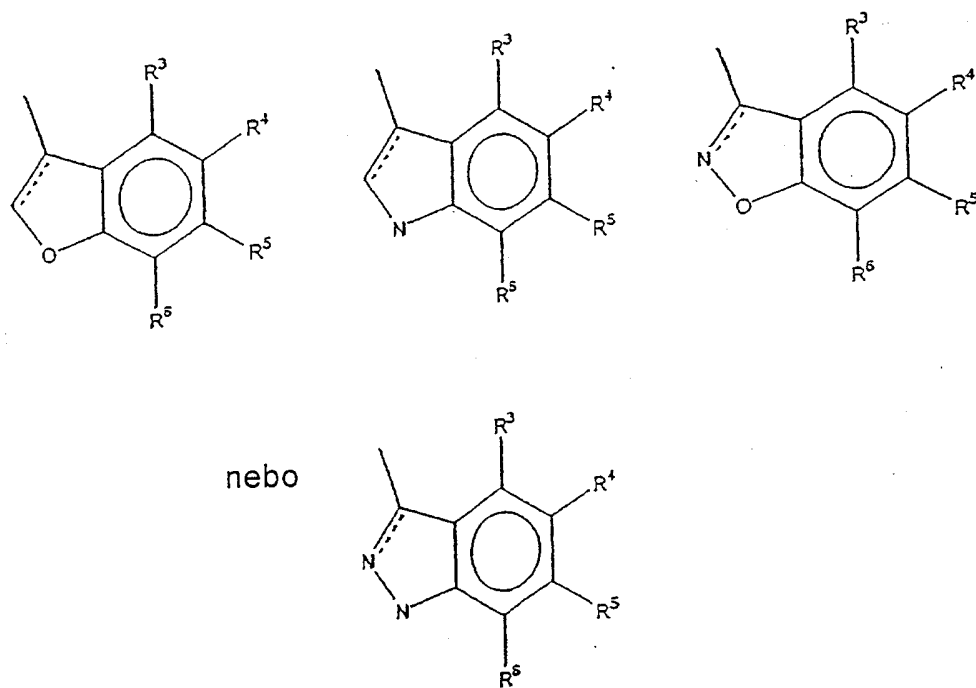
V dalším konkrétním provedení se předkládaný vynález týká sloučenin vzorce II výše a A je skupina vzorce





kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno výše.

V dalším zvláštním provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce II výše a A je skupina vzorce



kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno výše.

V dalším konkrétním provedení jsou sloučeniny podle vynálezu takové sloučeniny, kde R^3 až R^9 a R^{11} až R^{12} znamenají atom vodíku, skupinu halogen, kyano, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxykarbonyl a trifluormethyl; a R^{10} je atom vodíku.

V dalším konkrétním provedení vynálezu skupina W znamená N.

Příklady sloučenin podle vynálezu jsou následující látky:

- 1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(3-Benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(4-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(3-(1H-Indol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(4-(1H-Indol-3-yl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(3-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrafluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(3-Indazolyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-3-indazolyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(7-Kyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin,

1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin,

1-(2-(7-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-brom-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin,

1-(2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin,

1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,

- 1-(3-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)-
-piperazin,
- 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin,
- 1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
- 1-(5-Fluor-3-benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
- 1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(5-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
- 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(4-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
- 1-(3-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetra-
-hydropyridin,
- 1-(2-(5-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(6-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
- 1-(2-(7-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)piperidin,
- 1-(2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(7-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Trifluormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(6-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(2-(4,5-Dichlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(5-Brom-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperidin,
 4-(1H-Indol-4-yl)-1-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperidin,
 4-(1H-Indol-4-yl)-1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperidin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(3-(4-methyl-3-benzofuranyl)-1-propyl)piperazin,
 4-(1H-Indol-4-yl)-1-(3-(4-methyl-3-benzofuranyl)-1-propyl)piperidin,
 1-(3-(4-Chlor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-Fluor-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(7-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(7-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indolin-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-6-yl)piperazin, a
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-7-yl)piperazin,

nebo jejich adiční soli s kyselinami.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

V dalším provedení se vynález týká použití sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro

výrobu farmaceutického prostředku pro léčení poruchy nebo onemocnění reagující na inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory.

Předmětem předkládaného vynálezu je konečně také způsob léčení poruchy nebo onemocnění živočicha včetně člověka, které reaguje na inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory, kde tento způsob zahrnuje podávání živočichovi včetně člověka terapeuticky účinného množství sloučeniny definované výše, nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Mezi onemocnění nebo poruchy reagující na inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory patří afektivní poruchy jako je deprese, psychóza, úzkostné poruchy včetně obecné úzkosti a panických poruch a nutkavých poruch.

V důsledku kombinovaného antagonistického účinku na 5-HT_{1A} receptory a inhibičního účinku na zpětný příjem serotoninu jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu použitelné zvláště jako léky s rychlým nástupem účinku pro léčení deprese. Sloučeniny mohou být také použitelné pro léčení deprese u pacientů, kteří jsou rezistentní na léčení v současnosti dostupnými antidepresivními látkami.

Ve skupinách vzorce (IIA), (IIB) a (IIC) závisí přítomnost a poloha dvojných vazeb v kruhu obsahujícím X, U a Y na významu X, U a Y.

Co se tedy týče skupiny vzorce (IIA), odborníkovi v oboru bude zřejmé, že jestliže tečkovaná čára vycházející ze skupiny X je vazba, potom X je N nebo CR^{1A}, a jestliže tečkovaná čára není vazba, potom X je CHR^{1A}, NR^{1B}, O, nebo S; a jestliže tečkovaná čára vycházející z Y je vazba, potom Y je N, nebo CR^{1B} a jestliže tato tečkovaná čára není vazba, Y je skupina CHR^{2A}, NR^{2B}, O nebo S.

Dále, co se týče skupiny vzorce (IIB), je odborníkovi v oboru jasné, že jestliže je tečkovaná čára vycházející ze skupiny X vazba,

potom X je N, nebo CR^{1A} , a jestliže tečkovaná čára není vazba, potom skupina X je CHR^{1A} , NR^{1B} , O, nebo S; a jestliže tečkovaná čára vycházející ze skupiny U je vazba, potom U je C, a jestliže tečkovaná čára není vazba, U je CH, nebo N.

Konečně, co se týče skupiny vzorce (IIC), odborníkovi v oboru bude zřejmé, že pokud je tečkovaná čára vycházející ze skupiny U vazba, skupina U je C, a jestliže tato tečkovaná čára není vazba, U je CH, nebo N; a jestliže je tečkovaná čára vycházející z Y vazba, potom Y je N, nebo CR^{2A} , a jestliže tečkovaná čára není vazba, potom Y je CHR^{2A} , NR^{2B} , O, nebo S.

Totéž platí pro skupinu W, která je N, CH, nebo COH, jestliže tečkovaná čára vycházející ze skupiny W neznamená vazbu, a znamená C, jestliže tato tečkovaná čára vazbu označuje.

Výraz C_{1-6} -alk(en/in)yl znamená C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, nebo C_{2-6} -alkinyl. Výraz C_{3-8} -cykloalk(en)yl znamená C_{3-8} -cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu.

Výraz C_{1-6} -alkyl označuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, včetně bez omezení skupin methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl a 2-methyl-1-propyl.

Podobně skupina C_{2-6} -alkenyl, popřípadě C_{2-6} -alkinyl označuje tyto skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, včetně jedné dvojně vazby, popřípadě jedné trojně vazby, včetně bez omezení skupin ethenyl, propenyl, butenyl, ethinyl, propinyl a butinyl.

Termíny C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, C_{1-6} -alkylsulfonyl, C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -alkylkarbonyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl atd. označují skupiny, ve kterých skupina C_{1-6} -alkyl má výše uvedený význam.

Termín C_{3-8} -cykloalkyl znamená monocyklický nebo bicyklický karbocykl obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, včetně bez omezení skupin cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, atd.

Termín C_{3-8} -cykloalkenyl označuje monocyklický nebo bicyklický karbocykl obsahující 3 až 8 atomů uhlíku a jednu dvojnou vazbu.

Ve skupinách C_{3-8} -cykloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/in)yl mají skupiny C_{3-8} -cykloalk(en)yl a C_{1-6} alk(en/in)yl význam uvedený výše.

Termín aryl znamená karbocyklickou aromatickou skupinu jako je fenyl, naftyl a zvláště fenyl. Jak se zde používá, aryl může být jednou nebo vícekrát substituován skupinou halogen, nitro, kyano, trifluormethyl, C_{1-6} -alkyl, hydroxy a C_{1-6} -alkoxy.

Termín heteroaryl znamená mono- nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu jako je indolyl, thienyl, pyrimidyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, pyridyl a furanyl, zvláště pyrimidyl, indolyl a thienyl.

Jak se zde používá, skupina heteroaryl může být jednou nebo vícekrát substituována skupinou halogen, nitro, kyano, trifluormethyl, C_{1-6} -alkyl, hydroxy a C_{1-6} -alkoxy.

Ve skupině aryl- C_{1-6} -alkyl a heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, jsou skupiny aryl, heteroaryl a C_{1-6} -alkyl jak definováno výše.

Halogen znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Jak se zde používá, termín acyl označuje skupinu formyl, C_{1-6} -alk(en/in)ylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl- C_{1-6} -alk(en/in)ylkarbonyl, C_{3-8} -cykloalk(en)ylkarbonyl, nebo C_{3-8} -cykloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/in)yl-karbonyl, a termín thioacyl znamená odpovídající acylovou skupinu, ve které je karbonylová skupina nahrazena skupinou thiokarbonyl.

Adiční soli s kyselinami podle vynálezu jsou s výhodou farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu vytvořené s netoxickými kyselinami. Příklady těchto organických solí jsou soli s kyselinou maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, jantarovou, šťavelovou, bis-methylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou,

citrakonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofylinoctovou, stejně jako s 8-halotheofyliny, například 8-bromtheofylinem. Příklady organických solí jsou soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfamovou, fosforečnou a dusičnou.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou dále existovat v nesolvatovaných stejně jako v solvatovaných formách s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly, jako je voda, ethanol apod. Obecně se pro účely vynálezu považují solvatované formy za ekvivalentní nesolvatovaným formám.

Některé ze sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahují chirální centra, a takové sloučeniny existují ve formě isomerů (tj. enantiomerů). Vynález zahrnuje všechny tyto isomery a jakékoli jejich směsi včetně racemických směsí.

Racemické formy mohou být děleny na optické antipody známými metodami, například separací diastereomerních solí pomocí opticky aktivní kyseliny a uvolněním opticky aktivní aminové sloučeniny působením báze. Uvolněním opticky aktivní aminové sloučeniny působením báze. Další způsob dělení racemátů na optické antipody je založen na chromatografii na opticky aktivní matici. Racemické sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také děleny na své optické antipody například frakční krystalizací d- nebo l- (tartrátových, mandlátových nebo kafrsulfonátových) solí. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také děleny vytvořením diastereomerních derivátů.

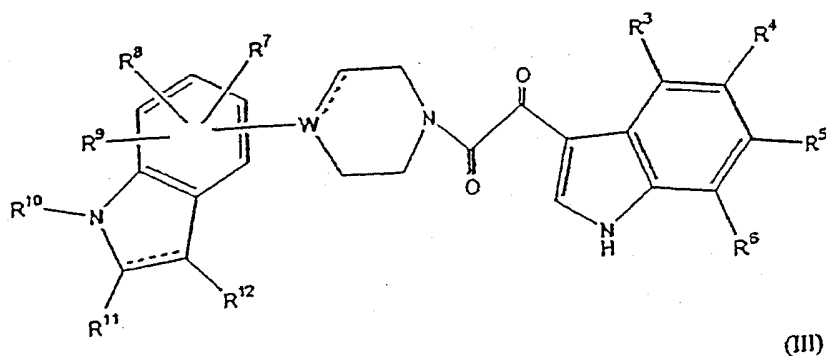
Další způsoby dělení optických isomerů známé odborníkům v oboru mohou být použity také. Mezi tyto metody patří způsoby diskutované v publikaci J. Jaques, A. Collet, a S. Wilen v „Enantiomers, Racemates, a Resolutions“, John Wiley and Sons, New York (1981).

Opticky aktivní sloučeniny mohou být také vyrobeny z opticky aktivních výchozích látek.

Sloučenina vzorce (I) konečně také zahrnuje jakékoli tautomerní formy sloučenin podle vynálezu.

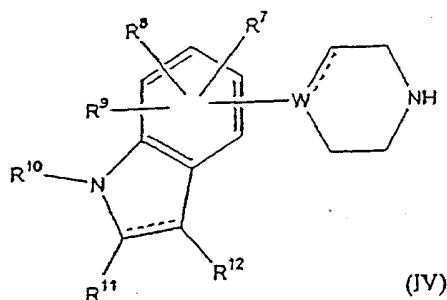
Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit některým z následujících způsobů:

a) redukují se karbonylové skupiny sloučeniny obecného vzorce (III)



kde R^3 až R^{12} , W a tečkované čáry mají výše uvedený význam;

b) alkyluje se amin obecného vzorce (IV)

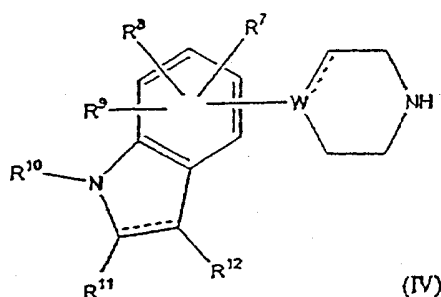


kde R^7 až R^{12} , W a tečkované čáry mají výše uvedený význam, činidlem obecného vzorce (V)



kde A, Z, n a m jsou jak definováno výše a G znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu jako je halogen, mesylát nebo tosylát;

c) provede se redukční alkylace aminu obecného vzorce



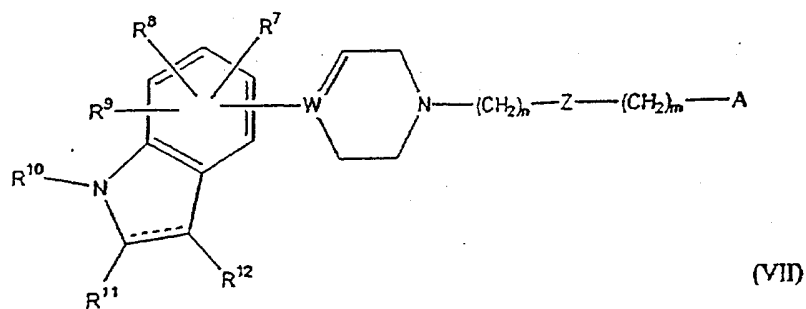
kde R^7 až R^{12} , W a tečkované čáry jsou jak definováno výše, činidlem obecného vzorce (VI)



kde A, Z, n a m jsou jak definováno výše a E je buď aldehydová skupina nebo skupina karboxylové kyseliny;

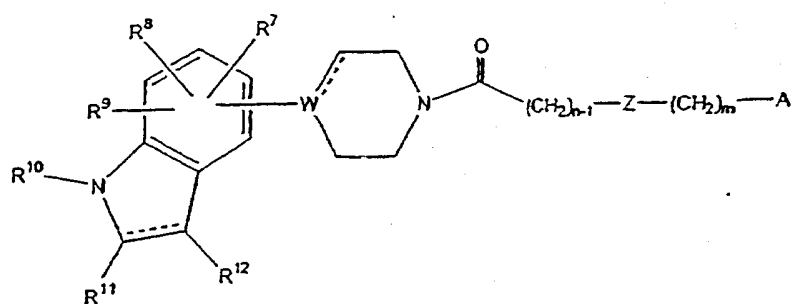
d) provede se redukce dvojné vazby indolového kruhu, který je navázaný na skupinu cyklického aminu, vzorce (I), za získání odpovídajících 2,3-dihydroindolových derivátů;

e) redukuje se dvojná vazba tetrahydropyridinu vzorce (VII)



kde R^7 až R^{12} , A, Z, n, m, a tečkované čáry jsou jak definováno výše, za získání odpovídajících piperidinových derivátů;

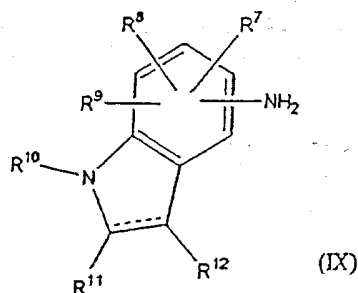
f) redukuje se amidová skupina sloučeniny obecného vzorce (VIII)



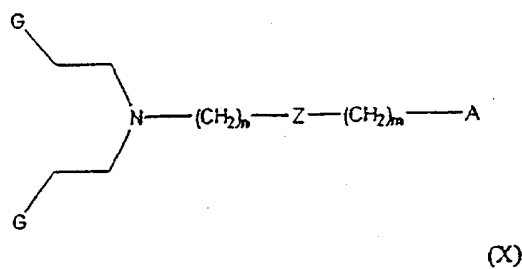
kde R^7 až R^{12} , A, W, Z, n, m, a tečkované čáry jsou jak uvedeno výše;

g) provede se redukční odstranění jednoho nebo více halogenových substituentů R^3 až R^9 a R^{11} až R^{12} ve sloučenině vzorce (I), kde jeden nebo více těchto substituentů je zvolených ze skupiny chlor, brom nebo jod;

h) provede se dialkylace aminu obecného vzorce (IX)

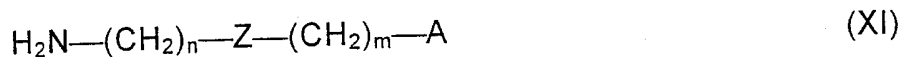


kde R^7 až R^{12} a tečkovaná čára jsou jak definováno výše, s činidlem vzorce (X)

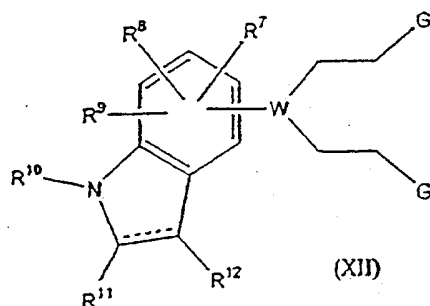


kde A, Z, n, a m jsou jak definováno výše a G je vhodná odštěpitelná skupina jako halogen, mesylát nebo tosylát;

i) provede se dialkylace aminu obecného vzorce (XI)



kde A, Z, n, a m jsou jak definováno výše, činidlem obecného vzorce (XII)



kde R^7 až R^{12} , W, a tečkovaná čára jsou jak definováno výše a G je vhodná odštěpitelná skupina jako je halogen, mesylát nebo tosylát;

j) provede se alkylace, arylace nebo acylace jednoho nebo obou indolových atomů dusíku sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^{10} je atom vodíku, a/nebo X a/nebo Y je NH; nebo

k) provede se redukce sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^7 , R^8 , nebo R^9 alkoxykarbonylová skupina, za získání odpovídající hydroxymethylové skupiny;

a sloučeniny vzorce (I) se potom izolují ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Redukce způsobem a) se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle jako je diethylether nebo tetrahydrofuran v přítomnosti lithiualuminiumhydridu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Výchozí sloučeniny vzorce (III) se obecně připravují kondenzací 3-chloroxalyindolů (vyrobených podle popisu v Houben-

Weyl, Methoden der Organischen Chemie, díl E6B2, str. 1058) s aminy obecného vzorce (IV), v přítomnosti báze jako je triethylamin nebo uhličitan draselný.

Alkylace způsobem b) se pohodlně provádí v inertním organickém rozpouštědle jako je alkohol nebo keton, s vhodnou teplotou varu, s výhodou v přítomnosti organické nebo anorganické báze (uhličitan draselný nebo triethylamin) při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Indolylpiperazinové deriváty vzorce (IV) se pohodlně připravují z odpovídajícího arylaminu způsobem popsáným v Martin a další, J. Med. Chem. 32 (1989) 1052, nebo způsobem popsáným v Kruse a další, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 107 (1988) 303. Výchozí arylaminy jsou buď komerčně dostupné nebo jsou dobře popsané v literatuře.

Indolyltetrahydropyridinové deriváty vzorce (IV) jsou známy z literatury (viz např. francouzský patent 2458549). Vhodně se 1-chráněný 4,5,6, nebo 7-bromindol lithiuje BuLi a potom se přidá 1-chráněný 4-piperidon a potom se provede dehydratace, jak je uvedeno v příkladu níže. Výchozí bromoindoly jsou buď komerčně dostupné nebo jsou dobře popsané v literatuře. Činidla vzorce (V) jsou buď komerčně dostupná nebo mohou být připravena způsoby popsány v literatuře, například z odpovídajícího derivátu karboxylové kyseliny redukcí na odpovídající hydroxylové deriváty a následnou konverzí hydroxylové skupiny na skupinu G běžnými způsoby.

Redukční alkylace podle způsobu c) se provádí standardními metodami popsány v literatuře. Reakci je možno provádět dvoustupňově, tj. reakcí derivátů vzorce (IV) a činidla vzorce (VI) standardními postupy, přes chlorid karboxylové kyseliny nebo použitím vazebných činidel jako je například dicyklohexylkarbodiimid s následnou redukcí získaného amidu lithiumaluminiumhydridem nebo alanem. Reakce může také být prováděna standardním postupem

v jednom reaktoru. Karboxylové kyseliny nebo aldehydy vzorce (VI) jsou buď komerčně dostupné nebo jsou popsány v literatuře.

Redukce indolové dvojné vazby podle metody d) se běžně provádí působením diboranu nebo a prekursorem diboranu, jako je trimethylaminový nebo dimethylsulfidový komplex v inertním rozpouštědle jako je např. tetrahydrofuran nebo dioxan od teploty 0 °C do teploty varu pod zpětným chladičem, s následující kyselé katalyzovanou katalýzou meziprojektu boranového derivátu. Redukce může být alternativně provedena kyanoborohydridem sodným v kyselině trifluorooctové.

Redukce dvojné vazby podle způsobu e) se nejpohodlněji provádí hydrogenací v alkoholu v přítomnosti katalyzátoru ušlechtilého kovu, jako je například platina nebo paladium.

Redukce amidových skupin podle způsobu f) se nejvhodněji provádí lithiualuminiumhydridem nebo alanem v inertním organickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran nebo diethylether, v rozmezí teplot od 0 °C do teploty varu pod zpětným chladičem.

Odstranění substituentů halogenu způsobem g) se pohodlně provádí katalytickou hydrogenací v alkoholu v přítomnosti paladiového katalyzátoru nebo působením mravenčanu amonného v alkoholu při zvýšených teplotách nebo v přítomnosti paladiového katalyzátoru.

Dialkylace aminů způsoby h) a i) se nejlépe provádí při zvýšených teplotách v inertním rozpouštědle jako je například chlorbenzen, toluen, N-methylpyrrolidinon, dimethylformamid, nebo acetonitril. Reakci lze provádět v přítomnosti báze jako je například uhličitán draselný nebo triethylamin. Výchozí materiál pro způsoby h) a i) jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny běžnými způsoby.

N-alkylace nebo N-acylace indolu se provádí v inertním rozpouštědle jako je např. alkohol nebo keton při zvýšených teplotách

v přítomnosti báze jako je např. uhličitan draselný nebo triethylamin. Alternativně může být použito činidlo napomáhající přenosu fází. Odpovídající N-arylace se nejlépe provádí za podmínek podle Ullmanna, jak se popisuje v literatuře.

Redukce alkoxykarbonylových skupin metodou k) se nejvhodněji provádí lithiualuminiumhydridem nebo alanem v inertním organickém rozpouštědle jako je např. tetrahydrofuran.

Vynález dále ilustrují následující příklady. Tyto příklady však nemají být považovány za omezující.

Příklady provedení vynálezu

Teploty tání byly stanoveny na zařízení Buchi B-540 a jsou uváděny nekorigované. Hmotnostní spektra byla získána na systému Quattro MS-MS firmy VG Biotech, Fisons Instruments, nebo na přístroji Sciex API 150EX firmy Perkin Elmer. Spektra byla získána při dvou různých nastaveních pracovních podmínek použitím elektrorozprašovací ionizace; jedno nastavení bylo použito pro získání informace o molekulové hmotnosti (MH^+ , 20 eV) a druhé nastavení pro indukci fragmentačních obrazců (70 - 100 eV). Pozadí bylo odečteno. Relativní intenzity iontů se získávají z fragmentačních obrazců. Pokud není pro molekulární iont (MH^+) uvedena žádná intenzita, tento iont byl přítomen pouze za prvních podmínek měření. Spektra 1H NMR byla zaznamenávána při 250 MHz na přístroji Bruker AC 250 nebo při 500 MHz na přístroji Bruker DRX 500. Jako rozpouštědla byly použity deuterovaný chlorform (99,8 % D) nebo dimethylsulfoxid (99,9 % D). Jako vnitřní referenční standard byl použit TMS. Chemické posuvy jsou vyjádřeny jako hodnoty ppm. Pro vyjádření multiplicity signálů NMR se používají následující zkratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, qv = kvintet, h = heptet, dd = dvojitý dublet, dt = dvojitý triplet, dq = dvojitý kvartet, tt = triplet tripletů, m = multiplet, b = široký.

Signály NMR odpovídající kyselým protonům jsou do určité míry vynechány. Obsah vody v krystalických sloučeninách byl stanoven titrací podle Karl Fischera. Pro všechny cílové sloučeniny byly získány příslušné elementární analýzy. Standardní podmínky zpracování se vztahují k extrakci identickým organickým rozpouštědlem z příslušných vodných roztoků, sušení spojených organických extraktů (bezvodý MgSO_4 nebo Na_2SO_4), filtraci a odpaření rozpouštědla ve vakuu. Pro chromatografii na koloně byl použit silikagel typu Kieselgel 60, 40 - 60 mesh ASTM.

Výroba meziproduktů

A. výroba 1-(1H-indol-4-yl)piperazinů

1-(1H-Indol-4-yl)piperazin

Dinitrotoluen (25 g) byl rozpuštěn v DMSO (60 ml). Byl přidán triton-B (40 % v methanolu, 6,4 ml) za získání tmavě purpurového roztoku. Směs byla zahřívána na 30 °C a potom byl pomalu přidán roztok paraformaldehydu (4,5 g) v DMSO (40 ml). Po přidání byla směs zahřívána na 65 °C 1,5 hod. Standardní zpracování ethylacetátem poskytlo 2-(2,6-dinitrofenyl)ethanol (29 g) jako tmavě červený olej. Olej (27 g) byl rozpuštěn v ethanolu (250 ml) a bylo přidáno 5% paladium na dřevěném uhlí (3 g). Směs byla zpracována použitím plynného vodíku při tlaku 0,3 MPa v Parrově přístroji 16 hod. Filtrace a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytly 2-(2,6-diaminofenyl)ethanol (19,4 g) jako hnědý olej, který stáním krystalizoval.

Část tohoto produktu (15,8 g) byla rozpuštěna v toluenu (250 ml) a byl přidán tris(trifenylfosfin)ruthenium(II)chlorid (2,9 g). Směs byla vařena pod zpětným chladičem se separátorem vody 8 hod a potom byla rozpouštědla odstraněna ve vakuu. Zbylá reakční směs byla čištěna bleskovou chromatografií (eluent: heptan/ethylacetát 3 : 1) za

získání 4-amino-1H-indolu jako krystalické pevné látky (7,6 g). Látka byla rozpuštěna v chlorbenzenu (150 ml) a byl přidán hydrochlorid bis(2-chlorethyl)aminu (9 g) a potom byla směs vařena pod zpětným chladičem 90 hod. Filtrace poskytla krystalický produkt (9,2 g), který byl zahříván ve směsi s koncentrovaným vodným amoniakem (50 ml) a ethylacetátem (200 ml) 15 min. Oddělení organické fáze, sušení a odpaření poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu jako krystalický materiál (5,6 g).

Analogicky byly připraveny následující piperaziny:

1-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(6-t-butyl-5-methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(6-t-butyl-7-methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(6,7-dihydro-6,6,8,8-tetramethylcyklopent(g)-1H-indol-4-yl)-
-piperazin.

1-(1H-Indol-5-yl)piperazin

Tento piperazin byl vyroben smísením 5-aminoindolu s bis(2-chlorethyl)aminem postupem analogickým s výše popsáním způsobem pro výrobu 1-(1H-indol-4-yl)piperazinu.

1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)piperazin

Směs hydrochloridu 1-(1H-indol-4-yl)piperazinu (1 g) a uhličitanu draselného (2,9 g) v tetrahydrofuranu (25 ml) a vodě (25 ml) byla míchána 15 min a byl přidán roztok di-t-butyldikarbonátu (2,3 g) ve směsi 1 : 1 tetrahydrofuranu a vody (20 ml). Směs byla míchána při 50 °C 16 hod. Standardní zpracování ethylacetátem poskytlo 1-t-butoxykarbonyl-4-(1H-indol-4-yl)piperazin jako těžký olej (1,1 g).

Olej byl rozpuštěn v acetonitrilu (50 ml) a potom byl po kapkách přidáván chlorsulfonylisokyanát (1 ml) při -20 °C. Směs byla

udržována při nízké teplotě v průběhu přikapávání dimethylformamidu (5 ml) po dobu 20 min.

Nakonec byla směs míchána 30 min při 0 °C. Byl přidán vodný roztok uhličitanu sodného (30 ml) a směs byla míchána 30 min. Organická fáze byla oddělena, sušena a zakoncentrována. Získaný olej byl čištěn chromatografií na koloně (eluent: ethyl acetát/heptan/methanol 16 : 3 : 1) za získání 1-t-butoxykarbonyl-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazinu jako žlutého oleje (0,5 g).

Olej byl rozpuštěn v methanolu (2 ml) a byl přidán etherický chlorovodík (20 ml). Míchání 2 hod a filtrace poskytly v názvu uvedenou sloučeninu jako krystalický materiál (0,34 g).

1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)piperazin

Roztok 1-t-butoxykarbonyl-4-(1H-indol-4-yl)piperazinu (připravený jak bylo popsáno výše) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl po kapkách přidán k suspenzi hydridu sodného (0,7 g 60% suspenze v minerálním oleji) v tetrahydrofuranu (150 ml) při teplotě laboratoře. Po míchání dalších 30 min byl po kapkách přidán roztok allylbromidu (3,5 ml) v tetrahydrofuranu (50 ml). Po míchání 48 hod byla směs vlita do směsi led-voda a následovalo standardní zpracování ethylacetátem, za získání oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: heptan/ethylacetát 85 : 15), za získání 1-t-butoxykarbonyl-4-(1-allyl-1H-indol-4-yl)piperazinu jako oleje (3,2 g). Olej byl rozpuštěn v methanolu (15 ml) a byl přidán nasycený roztok HCl v diethyletheru (100 ml). Po 16 hod míchání při pokojové teplotě byly získané bezbarvé krystaly hydrochloridu v názvu uvedené sloučeniny (2,5 g) odděleny filtrací a sušeny ve vakuu.

Analogicky byly připraveny následující piperaziny:

1-(1-benzyl-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)piperazin.

B. Výroba 4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu

Roztok 4-brom-1H-indolu (36 g) v dimethylformamidu (80 ml) byl ponechán reagovat se suspenzí NaH (60 % v minerálním oleji, 6,9 g) v dimethylformamidu (200 ml) při 20 °C. Po 30 min míchání byla směs ochlazená na -10 °C a po částech ponechána reagovat s t-butyldimethylsilylchloridem (38 g) a ponechána míchat 1 hod při teplotě laboratoře. Standardní zpracování ethylacetátem poskytlo olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií, za získání 4-brom-1-(t-butyldimethylsilyl)-1H-indol (38 g) jako krystalického materiálu.

Produkt byl rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (500 ml), ochlazen na -78 °C, a po kapkách byl přidán 1,6 M BuLi v hexanu (154 ml). Po 30 min míchání při -78 °C byl po kapkách přidán roztok 1-karbethoxy-4-piperidonu (18,2 ml) v tetrahydrofuranu (200 ml), a následovalo míchání 16 hod za postupného zvyšování teploty na teplotu laboratoře. Standardní zpracování diethyletherem poskytlo olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: heptan/ethylacetát/triethylamin 6 : 3 : 1) za získání 1-(t-butyldimethylsilyl)-4-(1-karbethoxy-4-hydroxy-4-piperidiny)-1H-indolu jako krystalické sloučeniny (20,5 g).

Reakce tohoto produktu s kyselinou trifluoroctovou (15 ml) v methylenchloridu (250 ml) při 0 °C 20 až 30 min (reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě silikagelu, eluent ethylacetát/-heptan/triethylamin 10 : 9 : 1). Přidání 2M hydroxidu sodného, oddělení organické fáze, sušení a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytlo olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent je stejný jako byl uveden výše pro TLC) za získání 1-karbethoxy-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (9,1 g) jako krystalického materiálu.

Reakce s hydroxidem draselným (5 g) v ethanolu (150 ml) s malým množstvím vody (2 ml) při varu pod zpětným chladičem po dobu 3 dnů poskytlo, po standardním zpracování, v názvu uvedenou sloučeninu jako žlutý olej (4,5 g).

C. Výroba kyseliny 5-fluorbenzofuran-3-octové

Roztok kyseliny 5-fluorbenzofuran-3-karboxylové (56 g) a nasycený etherový roztok plynného chlorovodíku (300 ml) v methanolu (600 ml) byl míchán 16 hod při teplotě laboratoře. Byl přidán další etherový roztok HCl (300 ml) a následovalo míchání 24 hod. Koncentrace ve vakuu poskytla tmavý krystalický materiál, methyl-5-fluorbenzofuran-3-karboxylát (58 g). Lithiumaluminiumhydrid (15 g) byl suspendován v tetrahydrofuranu (400 ml) v atmosféře dusíku, po kapkách byl přidán roztok methyl 5-fluorbenzofuran-3-karboxylátu (58 g) v tetrahydrofuranu (300 ml). Teplota byla v průběhu přidávání zvýšena na 55 °C. Po 2 hod míchání byla reakce postupně zastavena vodou (30 ml), 15% vodným hydroxidem sodným (15 ml) a vodou (75 ml). Byl přidán další tetrahydrofuran (500 ml) a směs byla míchána 1 hod. Směs byla zfiltrována a sraženina extrahována směsí methylenchloridu (1 l) a ethanolu (0,5 l). Spojené organické fáze byly zakoncentrovány ve vakuu za získání oleje, který byl nanesen na bleskovou chromatografii na silikagelu (eluent: methylenchlorid/25% vod. NH_3 99 : 1). Získaný žlutý olej, 5-fluorbenzofuran-3-ylmethanol (14,4 g) stáním krystalizoval.

Roztok 5-fluorbenzofuran-3-ylmethanolu (14 g) v methylenchloridu (250 ml) byl smísen postupně s 5 kapkami dimethylformamidu a thionylchloridem (28 ml). Po míchání 16 hod při teplotě laboratoře byla reakční směs zakoncentrována ve vakuu za získání 3-chlormethyl-5-fluorbenzofuranu jako oleje (19,4 g).

Suspenze kyanidu sodného (10 g) v dimethylsulfoxidu (150 ml) byla zahřívána na 80 °C a potom byl rychle přidán roztok 3-

-chlormethyl-5-fluorbenzofuranu (10 g) v dimethylsulfoxidu (50 ml). Směs byla udržována při 80 °C 1/2 hod a potom vlita do ledu. Standardní zpracování diethyletherem poskytlo tmavý krystalický materiál, 5-fluorbenzofuran-3-yl-acetonitril (8,8 g).

Roztok 5-fluorbenzofuran-3-yl-acetonitrilu (8,8 g) v methanolu (350 ml) byl smísen s nasyceným etherovým roztokem plynného chlorovodíku (350 ml) a míchán 16 hod při teplotě laboratoře. Směs byla zakoncentrována ve vakuu a standardní zpracování směsí diethylether/voda poskytlo methyl-5-fluorbenzofuran-3-yl-acetát (9,4 g) jako olej.

Získaný methylester byl rozpuštěn v methanolu (200 ml) a byl přidán 6M vodný hydroxid sodný (400 ml) a směs byla míchána 16 hod při teplotě laboratoře. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a směs byla okyselena 6M kyselinou chlorovodíkovou. Standardní zpracování ethylacetátem poskytlo kyselinu 5-fluorbenzofuran-3-yl-octovou (9,2 g) jako krystalický materiál.

Následující kyseliny benzofuran-3-octové byly připraveny analogicky:

kyselina 2-methyl-4,5,6,7-tetrafluorbenzofuran-3-octová,

kyselina benzofuran-3-octová,

kyselina 6-methylbenzofuran-3-octová,

kyselina 5-methylbenzofuran-3-octová,

kyselina 7-chlorbenzofuran-3-octová,

kyselina 5-chlorbenzofuran-3-octová.

Kyselina 5-fluorbenzofuran-3-propionová a kyselina -butanová byly vyrobeny postupy prodloužení řetězce analogicky s výše popsanými postupy.

Kyselina 6-chlorindazol-3-octová byla připravena způsobem podle J. Med. Chem. 35 (1992) 2155.

Kyselina 3-(6-fluorbenz[1,2]isoxazol-3-yl)propionová byla vyrobena metodou popsanou v Drug Design Discov. 8 (1992) 225.

Výroba sloučenin podle vynálezu

Příklad 1

1a: 1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Směs kyseliny 2-(3-benzofuranyl)octové (0,95 g), 1-(1H-indol-4-yl)piperazinu (1,3 g) a N,N-dicyklohexylkarbodiimidu (1,3 g) ve směsi suchého tetrahydrofuranu (50 ml) a suchého dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 16 hod při teplotě laboratoře. Filtrace a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytly olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/heptan/triethylamin 10 : 9 : 1), za získání 1-(3-benzofuranyl)methylkarbonyl-4-(1H-indol-4-yl)piperazinu (0,5 g) jako oleje. Olej byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a smísen se suspenzí lithiualuminiumhydridu (0,26 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě laboratoře, v atmosféře dusíku, a následoval var pod zpětným chladičem po dobu 4 hod. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a smísená postupně s vodou (1 ml), 15% vodným hydroxidem sodným (0,5 ml) a vodou (2,5 ml). Po 30 min míchání byla směs zfiltrována a zakoncentrována. Zbýlý olej byl rozpuštěn v acetonu, byla přidána kyselina šťavelová a směs byla zfiltrována za získání v názvu uvedené sloučeniny jako krystalického materiálu (0,4 g).

Teplota tání: 130 - 32 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,05-3,15 (m, 2H); 3,15-3,30 (m, 6H); 3,35 (s, 4H); 6,45 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,60 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 346 (MH⁺, 3 %), 214 (31 %), 199 (19 %), 171 (14 %).

Analogicky byly vyrobeny následující sloučeniny:

1b: 1-(3-Benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 226 - 28 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10-3,20 (m, 4H); 3,20-3,40 (m, 4H); 4,25 (s, 2H); 6,40 (t, 1H); 6,45 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,25 (dt, 1H); 7,30-7,45 (m, 2H); 7,65 (dd, 1H); 7,95 (dd, 1H); 8,15 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 332 (MH⁺, 10 %), 158 (10 %), 131 (100 %).

1c: 1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 196 - 97 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,05 (t, 2H); 3,20-3,45 (m, 10 H); 6,44 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20 (dt, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,55-7,65 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 11,12 (s, 1H).

MS m/z (%): 364 (MH⁺, 7 %), 214 (42 %), 199 (20 %), 171 (14 %).

1d: Dihydrochlorid 1-(4-(5-fluor-3-benzofuranyl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin

Teplota tání 241 - 44 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,65-1,95 (m, 4H); 2,70 (t, 2H); 3,15-3,40 (m, 6H); 3,60 (d, 2H); 3,70 (d, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,15 (dt, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,45-7,60 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 10,95 (b, 1H); 11,20 (s, 1H).

MS m/z (%): 392 (MH⁺?, 90 %), 234 (19 %), 199 (23 %), 163 (49 %), 131 (11 %).

1e: 1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin hemioxalát

Teplota tání 167 - 69 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,05 (s, 4H); 3,15 (s, 4H); 3,30 (s, 4H); 6,40 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,90-7,15 (m, 4H); 7,25 (dd, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 10,90 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 345 (MH⁺, 5 %), 199 (13 %), 144 (54 %), 107 (9 %).

1f: 1-(3-(1H-indol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 198 - 204 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,05 (qv, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,35 (s, 8H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 2H); 7,10 (t, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,85 (b, 1H); 11,15 (b, 1H).

1g: 1-(4-(1H-indol-3-yl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 189 - 93 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60-1,85 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,05 (t, 2H); 3,15-3,50 (m, 8H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,90-7,20 (m, 5H); 7,30 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,20 (b, 2H); 10,90 (s, 1H); 11,20 (s, 1H).

1h: Dihydrochlorid 1-(3-(5-fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazinu

Teplota tání 230 - 34 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,20 (qv, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,20-3,30 (m, 2H); 3,30-3,45 (m, 4H); 3,55-3,80 (m, 4H); 6,55 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,30 (t, 1H); 7,50-7,65 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 11,25 (s, 1H); 11,40 (b, 1H).

MS m/z (%): 378 (MH⁺, 70 %), 220 (26 %), 199 (25 %), 177 (18 %), 159 (100 %).

1i: Dihydrochlorid 1-(2-(2-methyl-4,5,6,7-tetrafluor-3-benzofuranyl)-ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazinu

Teplota tání 181 - 87 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 2,50 (s, 3H); 3,15-3,50 (m, 8H); 3,65-3,85 (m, 4H); 6,50 (s, 1H); 6,60 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 11,20 (s, 1H); 11,75 (b, 1H).

MS m/z (%): 414 (MH+ -F, 13 %), 396 (11 %), 214 (72 %), 199 (23 %), 195 (34 %), 159 (26 %).

1j: 1-(2-(3-Indazoly)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 149 - 51 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 3,05-3,15 (m, 4H); 3,15-3,20 (m, 2H); 3,20-3,35 (m, 6H); 6,40 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 346 (MH+, 40 %); 199 (80 %); 144 (100 %).

1k: 1-(2-(6-Chlor-3-indazoly)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 255 - 58 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 3,10-3,15 (m, 4H); 3,15-3,20 (m, 2H); 3,20-3,30 (m, 6H); 6,40 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,85 (d, 1H);. MS m/z (%): 380 (MH+, 100 %), 214 (30 %), 139 (50 %).

1l: 1-(2-(7-Kyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 241 - 43 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 3,15 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,30-3,50 (m, 8H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 11,15 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

MS m/z (%): 370 (MH+, 100 %), 214 (28 %), 156 (42 %).

Příklad 22a: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Roztok 6-chlor-1H-indolu (15 g) v diethyletheru (300 ml) byl ochlazen na 0 °C a smísen s roztokem oxalychloridu (9,4 ml) v diethyletheru (30 ml). Směs byla míchána 16 hod při teplotě laboratoře. Filtrace poskytla 2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetyl-chlorid jako krystalický materiál (15,5 g).

Část tohoto produktu (2,5 g) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (25 ml) a po kapkách byla přidána k roztoku 1-(1H-indol-4-yl)piperazinu (1,4 g) a triethylaminu (15 ml) v tetrahydrofuranu (100 ml). Po míchání 16 hod byla reakční směs zakonzentrována ve vakuu. Získaný olej byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/methanol/triethylamin 85 : 10 : 5) za získání 1-(2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)-1,2-dioxoethyl)-4-(4-(1H-indol-4-yl)piperazinu (1,6 g) jako krystalického materiálu. Tento produkt byl suspendován v tetrahydrofuranu (25 ml) a po kapkách byl přidán k suspenzi lithiualuminiumhydridu (1,5 g) v tetrahydrofuranu (50 ml). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 4 hod a ochlazená na 0 °C a potom byla přidána voda (3 ml), 15% vodný hydroxid sodný (1,5 ml) a voda (7,5 ml). Filtrace a standardní zpracování poskytly žlutý olej, který byl převeden na v názvu uvedenou oxalátovou sůl (1,5 g) z roztoku v acetonu přidáním kyseliny šťavelové.

Teplota tání 229 - 31 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,25-3,55 (m, 10 H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,90-7,10 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 11,12 (s, 2H).

MS m/z (%): 379 (MH⁺, 18 %), 214 (16 %), 199 (17 %), 178 (16 %), 143 (13 %).

Analogicky byly připraveny následující sloučeniny:

2b: 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 245 - 47 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,30-3,50 (m, 12H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,95-7,10 (m, 4H); 7,30 (s, 1H); 7,35-7,40 (m, 2H); 11,15 (s, 1H); 11,40 (s, 1H).

MS m/z (%): 379 (MH⁺, 28 %), 178 (41 %), 143 (100 %).

2c: 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin fumarát

Teplota tání 212 - 15 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,75-3,10 (m, 8H); 3,10-3,35 (m, 4H); 6,40 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,85-7,10 (m, 3H); 7,20-7,40 (m, 4H); 10,95 (s, 1H); 11,05 (s, 1H).

MS m/z (%): 363 (MH⁺, 18 %), 214 (100 %), 202 (34 %), 199 (19 %), 171 (12 %), 162 (87 %).

2g: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetra-hydropyridin-1,5 fumarát

Teplota tání 225 - 26 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,60-2,70 (m, 2H); 2,85-3,10 (m, 6H); 3,40-3,50 (m, 2H); 6,10 (s, 1H); 6,60 (s, 3H); 6,90-7,10 (m, 3H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 11,05 (s, 1H); 11,15 (s, 1H).

MS m/z (%): 376 (MH⁺, 12 %), 179 (80 %), 143 (100 %).

2h: 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetra-hydropyridin trifumarát

Teplota tání 204 - 6 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-2,85 (m, 2H); 3,00-3,20 (m, 4H); 3,25 (t, 2H); 3,70-3,80 (m, 2H); 6,05-6,15 (m, 1H); 6,60 (s, 6H); 6,85-7,00 (m, 2H); 7,10 (t, 1H); 7,30-7,45 (m, 6H); 11,00 (s, 1H); 11,20 (s, 1H).

MS m/z (%): 360 (MH⁺), 162 (100 %).

2i: 1-(2-(7-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin hemi-oxalát

Teplota tání 149 - 51 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,95-3,20 (m, 8H); 3,20-3,40 (m, 4H); 6,40 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (dt, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 11,05 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 423 (MH⁺, 9 %), 222 (20 %), 214 (29 %), 143 (100 %).

2j: 1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin fumarát

Teplota tání 230 - 32 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-3,00 (m, 8H); 3,10-3,30 (m, 4H); 4,75 (d, 2H); 5,00 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85-6,05 (m, 1H); 6,40 (d, 1H); 6,55 (dd, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,95-7,10 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,40 (d, 1H); 7,55 (d, 1H).

MS m/z (%): 419 (MH⁺, 13 %), 254 (21 %), 143 (100 %).

2k: 1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin-1,25-fumarát

Teplota tání 210 - 12 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,75-3,00 (m, 8H); 3,10-3,30 (m, 4H); 4,80 (d, 2H); 5,00 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,90-6,10 (m, 1H); 6,40 (d, 1H); 6,50 (dd, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,90 (dt, 1H); 7,00-7,10 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 4H); 10,95 (s, 1H).

MS m/z (%): 403 (MH⁺, 25 %), 239 (30 %), 162 (100 %).

2l: 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-
-piperazin hemifumarát

Teplota tání 237 - 39 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65-2,85 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,10-3,25 (m, 4H); 5,40 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,95-7,10 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H); 7,35-7,45 (m, 2H); 7,60 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 469 (MH⁺, 20 %), 304 (32 %), 289 (22 %), 143 (100 %).

2m: 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-
-piperazin fumarát

Teplota tání 178 - 80 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-3,00 (m, 8H); 3,10-3,30 (m, 4H); 5,40 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,90 (dt, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 7,45 (d, 1H); 10,95 (s, 1H).

MS m/z (%): 453 (MH⁺, 28 %), 304 (39 %), 162 (100 %).

2n: 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-
-piperazin fumarát

Teplota tání 230 - 32 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,75-3,05 (m, 8H); 3,10-3,35 (m, 4H); 5,45 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H); 7,40 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 11,05 (s, 1H).

MS m/z (%): 513 (MH⁺, 14 %), 304 (30 %), 142 (100 %).

2o: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin

Teplota tání 197 - 99 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-2,95 (m, 6H); 3,00 (t, 2H); 3,20-3,40 (m, 5H); 4,85 (d, 2H); 6,50 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,00-7,30 (m, 5H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 417 (MH⁺, 15 %), 252 (24 %), 237 (17 %), 143 (100 %).

2p: 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)piperazin
hemifumarát

Teplota tání 193 - 95 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,60-2,85 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,10-3,25 (m, 4H); 3,35 (t, 1H); 5,00 (d, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,90-7,25 (m, 5H); 7,25-7,40 (m, 2H); 7,55 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

MS m/z (%): 383 (MH⁺, 44 %), 252 (55 %), 143 (100 %).

2q: 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin

Teplota tání 153 - 55 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-2,90 (m, 6H), 2,90-3,10 (m, 3H); 3,25-3,45 (m, 4H); 4,85 (d, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,95 (dt, 1H); 7,00-7,35 (m, 6H); 8,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 401 (MH⁺, 48 %), 237 (27 %), 162 (81 %), 115 (100 %).

2r: 1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin

Teplota tání 154 - 56 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-2,90 (m, 6H); 2,90-3,00 (m, 3H); 3,25-3,40 (m, 4H); 4,85 (d, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,65

(d, 1H); 7,00-7,10 (m, 2H); 7,10-7,35 (m, 4H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (s, 1H).

MS m/z (%): 461 (MH⁺, 5 %), 252 (16 %), 237 (12 %), 143 (100 %).

2s: 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin hemifumarát

Teplota tání 188 - 90 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65-2,85 (m, 6H); 2,95 (t, 2H); 3,10-3,30 (m, 4H); 5,45 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,90-7,10 (m, 4H); 7,10-7,35 (m, 7H); 7,40 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,80 (s, 1H).

MS m/z (%): 435 (MH⁺, 22 %), 304 (52 %), 143 (100 %).

2t: 1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin fumarát

Teplota tání 231 - 33 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,80 (t, 2H); 2,80-2,90 (m, 4H); 2,95 (t, 2H); 3,10-3,20 (m, 4H); 6,30 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,85 (dd, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 10,80 (s, 1H); 11,05 (s, 1H).

MS m/z (%): 425 (MH⁺, 11 %), 223 (14 %), 143 (100 %).

2u: 1-(2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin hemifumarát

Teplota tání 232 - 34 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70 (t, 2H); 2,70-2,80 (m, 4H); 2,90 (t, 2H); 3,05-3,15 (m, 4H); 6,30 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 10,80 (s, 1H); 11,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 379 (MH⁺, 18 %), 143 (100 %).

Příklad 33a: 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)-piperazin

Roztok 1-(2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-1,2-dioxoethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)piperazinu (1,8 g, vyrobený z 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetylchloridu a 1-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)-piperazinu postupem popsaným v příkladu 2) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl po kapkách přidáván k suspenzi lithiualuminiumhydridu (1,7 g) v tetrahydrofuranu (125 ml) při teplotě laboratoře, a zahříván pod zpětným chladičem 4 hod. Reakční směs byla ochlazena na 5 °C a potom byla přidána voda (3,4 ml), 15% vodný hydroxid sodný (1,7 ml) a voda (8,5 ml). Filtrace a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytly olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent: ethylacetát/methanol/triethylamin 85 : 10 : 5) za získání v názvu uvedeného produktu (0,9 g), který krystalizoval z diisopyletheru.

Teplota tání 198 - 200 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,60-2,80 (m, 6H); 2,85 (t, 2H); 3,15 (s, 4H); 4,45-4,55 (m, 2H); 4,90-5,00 (m, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); (m, 3H); 10,85 (s, 1H); 10,95 (s, 1H).

Analogicky byly vyrobeny následující sloučeniny:

3b: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)piperazin

Teplota tání 194 - 96 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,60-2,80 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,1-3,20 (m, 4H); 4,50 (d, 2H), 4,95 (t, 1H), 6,35 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,95-7,05 (m, 1H); 7,20 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 2H).

3c: 1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-yl)-piperazin

Teplota tání 163 - 65 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,65 (t, 2H); 2,70 (s, 4H); 2,90 (t, 2H); 3,15 (s, 4H); 4,50 (d, 2H); 4,95 (t, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 10,90 (s, 1H); 11,00 (s, 1H).

Příklad 4

4a: 1-(3-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)-piperazin fumarát

Roztok 3-(3-brom-1-propyl)-6-fluor-1,2-benzisoxazolu (1,1 g), 1-(1H-indol-4-yl)piperazinu (1,0 g), uhličitanu draselného (1,9 g) a jodidu draselného (50 mg) ve 4-methyl-2-pentanonu (100 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem 16 hod. Zfiltrování a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytlo olej, který byl čištěnbleskovou chromatografií (eluent: heptan/ethylacetát/triethylamin 75 : 20 : 5) za získání oleje (1,0 g), který krystalizoval jako v názvu uvedený fumarát z acetonu přidáním kyseliny fumarové.

Teplota tání 187 - 89 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,00 (qv, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,60-2,80 (m, 4H); 3,05 (t, 2H); 3,05-3,20 (m, 4H); 6,40 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,90-7,05 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H); 8,00 (dd, 1H); 11,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 379 (MH⁺, 10 %), 178 (100 %), 159 (24 %).

Analogicky byly připraveny následující sloučeniny:

4f: 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)-
-piperazin oxalát

Teplota tání 213 - 16 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,20-3,60 (m, 10 H); 3,80 (s, 3H); 6,55 (s, 1H); 6,90-7,10 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 10,90 (s, 1H); 11,55 (s, 1H).

4g: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-
-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 228 - 30 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,45 (s, 8H); 3,85 (s, 3H); 6,55 (s, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 11,15 (s, 1H); 11,65 (s, 1H).

4h: 1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-
-indol-4-yl)piperazin oxalát

Teplota tání 227 - 28 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,05 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 3,25-3,35 (m, 4H); 3,35-3,45 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 6,55 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,55-7,65 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,55 (s, 1H).

4i: Dihydrochlorid 1-(5-Fluor-3-benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-
-piperazinu

Teplota tání 238 - 40 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,20-3,50 (m, 4H); 3,60 (d, 2H); 3,75 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,25 (dt, 1H); 7,25-7,30 (m, 1H); 7,70 (dd, 1H); 8,00 (dd, 1H); 8,40 (s, 1 H); 11,22 (s, 1H); 11,65 (b, 1H).

MS m/z (%): 350 (MH⁺, 7 %), 201 (34 %), 159 (100 %), 149 (20 %).

4m: 1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin
fumarát

Teplota tání >250 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70-3,00 (m, 8H); 3,10 (s, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 6,95-7,10 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,35 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,80 (s, 1H); 12,20 (s, 1H).

MS m/z (%): 370 (MH+, 9 %), 239 (100 %), 227 (25 %), 224 (27 %), 144 (65 %).

4n: 1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-
-piperazin hemifumarát

Teplota tání 235 - 37 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,60-2,95 (m, 8H); 3,10 (s, 4H); 6,60 (s, 2H); 6,75 (d, 1H); 7,05-7,25 (m, 3H); 7,45-7,60 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 12,15 (s, 1H).

MS m/z (%): 389 (MH+, 8 %), 239 (100 %), 224 (38 %), 208 (14 %), 163 (15 %).

4o: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)-
-piperazin hemifumarát

Teplota tání 234 - 36 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70 (t, 2H); 2,80 (b, 4H); 2,90 (t, 2H); 3,10 (b, 4H); 6,60 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15-7,20 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,90 (s, 1H); 12,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 404 (MH+, 8 %), 239 (100 %), 227 (18 %), 224 (30 %), 178 (25 %).

4p: 1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin
seskvioxalát

Teplota tání 221 - 23 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,20-3,45 (m, 10 H); 6,80 (d, 1H); 7,15-7,40 (m, 4H); 7,60 (dd, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 12,30 (s, 1H).

MS m/z (%): 371 (MH⁺, 20), 239 (63 %), 145 (100 %).

4q: Hydrochlorid 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(5-methyl-3-benzofuranyl)-ethyl)piperazin

Teplota tání 258 - 60 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,40 (s, 3H); 3,15-3,55 (m, 8H); 3,65-3,80 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 11,20 (s, 1H).

MS m/z (%): 360 (MH⁺, 10 %), 214 (97 %), 143 (100 %).

4r: 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(4-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin
oxalát

Teplota tání 204 - 6 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,05 (s, 3H); 3,30-3,50 (m, 12H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,95-7,05 (m, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 360 (MH⁺, 23 %), 214 (81 %), 199 (100 %), 143 (53 %).

4s: 1-(3-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-
-tetrahydropyridin fumarát

Teplota tání 183 - 85 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,70-2,00 (m, 2H); 2,40-2,90 (m, 8H); 3,20-3,35 (m, 2H); 6,00-6,10 (m, 1H); 6,55 (s, 1H);

6,60 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (dt, 1H); 7,25-7,40 (m, 2H); 7,50 (dd, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,90 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 375 (MH⁺, 90 %), 206 (100 %), 149 (90 %).

4t: 1-(2-(5-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin

oxalát

Teplota tání 200 - 2 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,30-3,50 (m, 10 H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 380 (MH⁺, 50 %), 214 (100 %), 143 (80 %).

4u: 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(6-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin

oxalát

Teplota tání 190 - 92 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,25-3,50 (m, 10 H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (t, 2H); 7,30 (t, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 11,15 (s, 1H).

MS m/z (%): 360 (MH⁺, 14 %), 214 (44 %), 143 (100 %).

4v: 1-(2-(7-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-piperazin

hemioxalát

Teplota tání 216 - 18 C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,85-3,15 (m, 8H); 3,15-3,40 (m, 4H); 6,40 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,05 (s, 1H).

MS m/z (%): 380 (MH⁺, 13 %), 199 (30 %), 143 (100 %).

4x: 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)-
-piperazin hemifumarát

Teplota tání >250 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65-3,00 (m, 6H); 3,00-3,30 (m, 6H); 6,60 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 6,90-7,10 (m, 2H); 7,10-7,25 (m, 2H); 7,25-7,40 (m, 2H); 8,20 (d, 1H); 11,20 (s, 1H); 12,10 (s, 1H).

MS m/z (%): 404 (MH⁺, 14 %), 224 (15 %), 184 (18 %), 143 (100 %).

Příklad 5

5a: 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)piperidin

Roztok sloučeniny **2g** (0,5 g) byl rozpuštěn v ledové kyselině octové. Byl přidán platinový katalyzátor (10 % na uhlí, 10 mg) a směs byla hydrogenována v Parrově přístroji při tlaku vodíku 0,3 MPa 16 hod. Zfiltrování a odstranění rozpouštědla poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu jako krystalický materiál (0,4 g).

Teplota tání 205 - 6 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75-1,90 (m, 4H); 2,10-2,20 (m, 2H); 2,60-2,70 (m, 2H); 2,85-2,95 (m, 3H); 3,15 (d, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,80-6,90 (m, 2H); 6,95-7,10 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,90 (s, 1H); 11,00 (s, 1H).

MS m/z (%): 378 (MH⁺, 18 %), 178 (100%), 143 (47 %).

Farmakologické testy

Afinita sloučenin podle vynálezu k 5-HT_{1A} receptorům byla určena měřením inhibice vazby radioaktivního ligandu na 5-HT_{1A} receptory, jak se popisuje v následujícím testu:

Inhibice vazby ^3H -5-CT na $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptory

Touto metodou se stanovuje *in vitro* inhibice léčiv vazbou agonisty $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptoru ^3H -5-karboxamidotryptaminu (^3H -5-CT) na klonované lidské $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptory, stabilně exprimované v transfekovaných buňkách HeLa (HA7) (Fargin, A. a další, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 14848). Test byl prováděn jako modifikace metody popsané v Harrington, M. A. a další, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1098. Lidské $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptory (40 μg buněčného homogenizátu) byly inkubovány 15 min při 37 °C v 50 mM pufru Tris pH 7,7 v přítomnosti ^3H -5-CT. Nespecifická vazba byla stanovena přidáním 10 μM metergolinu. Reakce byla ukončena rychlou filtrací přes filtry Unifilter GF/B na filtračním zařízení Tomtec Cell Harvester. Filtry byly vyhodnocovány počítáním na čítači Packard Top Counter. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1:

Sloučenina No.	Inhibice vazby ^3H -5-CT IC_{50} (nM)	Sloučenina No.	Inhibice vazby ^3H -5-CT IC_{50} (nM)
1a	10	3b	120
1b	210	3c	1000
1c	12	4a	9,8
1d	2,5	4f	1200
1e	6,9	4g	350
1f	9,8	4h	3100
1g	13	4l	330
1h	11	4m	3,2
1i	3,4	4n	5,7
1j	22	4o	2,9
1k	22	4p	4,3
1l	2,5	4q	21

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina No.	Inhibice vazby ^3H -5-CT IC_{50} (nM)	Sloučenina No.	Inhibice vazby ^3H -5-CT IC_{50} (nM)
2a	3,4	4r	10
2b	11	4s	16
2c	27	4t	9,4
2g	2,8	4u	7,0
2h	11	4v	4,3
2i	5,4	4x	5,4
2t	230	5a	14
2u	310		
3a	910	Pindolol*	100

Tabulka 1 *referenční sloučenina

Sloučeniny podle vynálezu byly také testovány na své účinky na zpětný příjem serotoninu následujícím testem:

Inhibice příjmu ^3H -5-HT do synaptosomů krysího mozku

Použitím této metody se určuje schopnost léčiv *in vitro* inhibovat akumulaci ^3H -5-HT do úplných synaptosomů krysího mozku. Test byl prováděn podle popisu v Hyttel, J., *Psychopharmacology*, 1978, 60, 13.

Sloučenina No.	Inhibice zpětného příjmu serotoninu IC ₅₀ (nM)	Sloučenina No.	Inhibice zpětného příjmu serotoninu IC ₅₀ (nM)
1a	31	3b	33
1b	290	3c	46
1c	57	4a	360
1d	31	4f	14
1e	4,4	4g	23
1f	8,2	4h	71
1g	12	4i	950
1h	6,8	4m	3,0
1i	nt	4n	65
1j	360	4o	19
1k	150	4p	22
1l	nt	4q	34
2a	21	4r	12
2b	6,9	4s	24
2c	2,3	4t	99
2g	22	4u	93
2h	2,5	4v	4,4
2i	5,9	4x	nt
2t	39	5a	19
2u	20		
3a	17	Paroxetine*	0,29

Tabulka 1 *referenční sloučenina, nt = netestováno

Antagonistická aktivita některých ze sloučenin podle vynálezu na receptor 5-HT_{1A} byla odhadována *in vitro* u klonovaných 5-HT_{1A} receptorů stabilně exprimovaných v transfekovaných buňkách HeLa

(HA7). V tomto testu se 5-HT_{1A} antagonistická aktivita odhaduje měřením schopnosti sloučenin antagonistizovat 5-HT indukovanou inhibici akumulace cAMP indukované forskolinem. Test byl prováděn jako modifikace metody popsané v Pauwels, P. J. a další, *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 45, 375.

Některé sloučeniny podle vynálezu byly také testovány na jejich vliv na 5-HT_{1A} receptory *in vivo* v testu popsaném v Sanchez, C. a další, *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 315, str. 245. V tomto testu se měří antagonistické účinky testovaných sloučenin měřením jejich schopnosti inhibovat syndrom 5-HT indukovaný 5-MeO-DMT.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají cenné účinky jako inhibitory zpětného příjmu serotoninu a mají antagonistické účinky na 5-HT_{1A} receptory. Sloučeniny podle vynálezu jsou proto považovány za použitelné pro léčení onemocnění a poruch odpovědných za inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistickou aktivitu 5-HT_{1A} receptorů. Onemocnění reagující na inhibici zpětného příjmu serotoninu jsou v oboru dobře známa a zahrnují afektivní poruchy, jako je deprese, psychóza, úzkostné poruchy včetně obecných úzkostných poruch a panické poruchy, nutkavé poruchy atd.

Jak je vysvětleno výše, předpokládá se, že antagonistická aktivita 5-HT_{1A} receptorů vyvolaná sloučeninami podle vynálezu bude působit proti negativnímu zpětnovazebnému mechanismu indukovanému inhibicí zpětného příjmu serotoninu. antagonistický vliv na 5-HT_{1A} receptorech tedy podle očekávání zlepší účinek inhibiční aktivity sloučeniny podle vynálezu na zpětný příjem serotoninu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou tedy považovány za zvláště vhodné jako léky pro léčení deprese s rychlým nástupem účinku. Tyto sloučeniny mohou být také použitelné pro léčení depresí, které nereagují na běžně dostupné látky SSRI.

Farmaceutický prostředek

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být připraveny běžnými způsoby používanými v oboru. Například tablety je možno vyrobit mísením účinné složky s běžnými adjuvantními látkami a/nebo ředidly a potom lisováním směsi na běžném tabletovacím stroji. Mezi příklady adjuvans nebo ředidel patří: kukuřičný škrob, bramborový škrob, talek, stearan hořečnatý, želatina, laktóza, gumy apod. Mohou být přítomny také jakékoli další adjuvantní látky nebo aditiva, používané pro tyto účely, jako jsou barviva, aromatické látky ochranné látky apod., za předpokladu, že jsou kompatibilní s účinnými složkami.

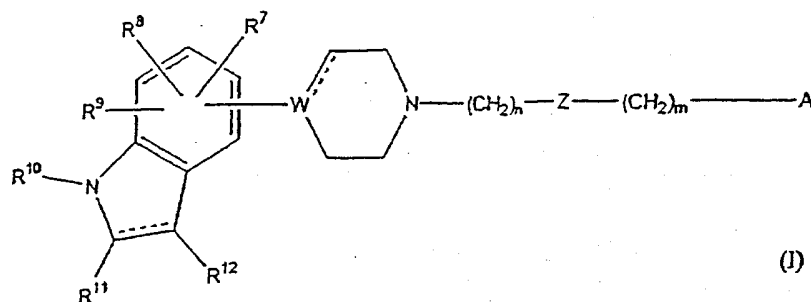
Injekční roztoky mohou být vyráběny rozpouštěním účinné složky a možných aditiv v části rozpouštědla pro injekce, s výhodou sterilní vody, upravením objemu roztoku na požadovaný objem, sterilizací roztoku a rozplněním do vhodných ampulí nebo lahviček. Je možno přidat jakékoli vhodné běžně používané aditivum, jako jsou látky pro úpravu osmotického tlaku, ochranné látky, antioxidanty atd.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu nebo prostředky vyráběné podle vynálezu mohou být podávány jakýmkoli vhodným způsobem, například orálně ve formě tablet, kapslí, prášků, sirupů apod., nebo parenterálně ve formě roztoků pro injekce. Pro výrobu těchto prostředků mohou být použity metody dobře známé v oboru a jakékoli farmaceuticky přijatelné nosiče, řediva, pomocné látky nebo jiná aditiva běžně používaná v oboru. Sloučeniny podle vynálezu se běžně podávají v jednotkové dávkové formě obsahující uvedené látky v množství od přibližně 0,01 do 100 mg. Celková denní dávka je obvykle v rozmezí od přibližně 0,05 do 500 mg, a nejvýhodněji přibližně 0,1 až 50 mg účinné látky podle vynálezu.

Zastupuje:

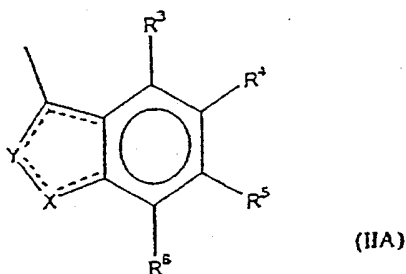
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaný 4-,5-,6-, nebo 7-indolový nebo indolinový derivát vzorce



kde W je N, C, CH nebo COH a tečkované čáry znamenají popřípadě přítomné vazby, a

a kde A je skupina obecného vzorce



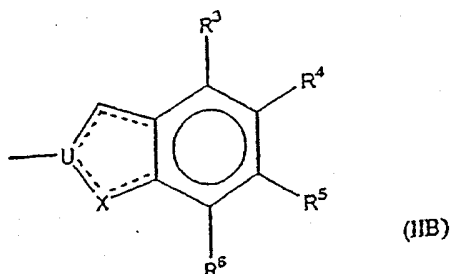
kde X je CR^{1A}, CHR^{1A}, N, NR^{1B}, O, nebo S, kde R^{1A} je jak definováno pro R⁹ níže, a kde R^{1B} je jak definováno pro R¹⁰ níže;

Y je CR^{2A}, CHR^{2A}, N, NR^{2B}, O, nebo S, kde R^{2A} je jak definováno pro R³ až R⁹ níže, a kde R^{2B} je jak definováno pro R¹⁰ níže, a

tečkované čáry znamenají případné vazby;

za předpokladu, že skupiny X a Y neznamenaají obě současně
O nebo S;

A znamená skupinu obecného vzorce

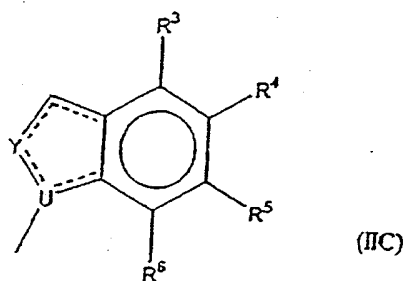


kde X je CR^{1A} , CHR^{1A} , N, NR^{1B} , O, nebo S, kde R^{1A} je jak
definováno pro R^3 až R^9 níže, a kde R^{1B} je jak definováno pro
 R^{10} níže;

U je C, CH, nebo N; a

tečkované čáry znamenají případné vazby; nebo

A znamená skupinu obecného vzorce



kde U je C, CH, nebo N;

Y je CR^{2A} , CHR^{2A} , N, NR^{2B} , O, nebo S, kde R^{2A} je jak
definováno pro R^3 až R^9 níže, a kde R^{2B} je jak definováno pro
 R^{10} níže;

a tečkované čáry znamenají případné vazby;

n je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, a m je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

Z je CH₂, O, S, CO, SO, nebo SO₂, za předpokladu, že jestliže n je 0, potom Z je CH₂;

R³ až R⁹ a R¹¹ až R¹² jsou nezávisle zvoleny ze skupiny atom vodíku, halogen, kyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxykarbonyl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₁₋₆-alkylkarbonyl, fenyلكarbonyl, halogenem substituovaný fenyلكarbonyl, trifluormethyl, trifluormethylsulfonyloxy, C₁₋₆-alkylsulfonyl, aryl a heteroaryl, a/nebo dvě sousední skupiny ze skupin R³ až R⁹ mohou spolu tvořit skupinu methylendioxy, a/nebo dvě sousedící skupiny R⁷ až R⁹ mohou spolu tvořit cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh, který může být substituován jednou nebo více methylovými skupinami,

a/nebo jedna ze skupin R³ až R⁹ může alternativně být skupina -NR¹³R¹⁴, kde R¹³ je jak definováno pro R¹⁰ níže a R¹⁴ je atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, nebo heteroaryl-C₁₋₆-alkyl;

R¹⁰ je

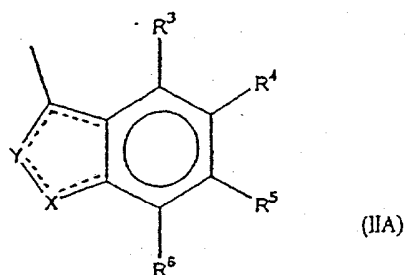
atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, acyl, thioacyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, trifluormethylsulfonyl, arylsulfonyl, nebo heteroarylsulfonyl;

R¹⁵VCO-, kde V je O nebo S, a R¹⁵ je C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, aryl, nebo heteroaryl; nebo

skupina R¹⁶R¹⁷NCO- nebo R¹⁶R¹⁷NCS-, kde R¹⁶ a R¹⁷ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny atom vodíku, C₁₋₆-alk(en/in)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl, C₃₋₈-cykloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/in)yl, heteroaryl, nebo aryl, nebo R¹⁶ a R¹⁷ spolu s atomem dusíku,

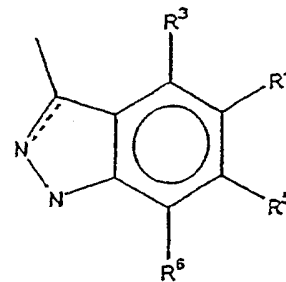
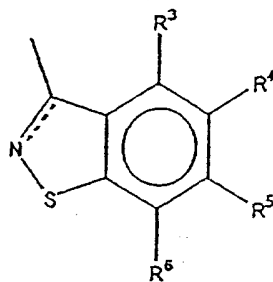
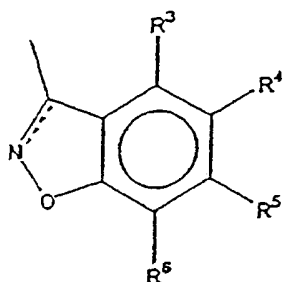
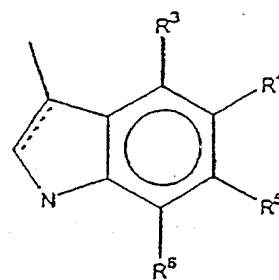
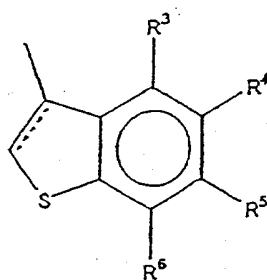
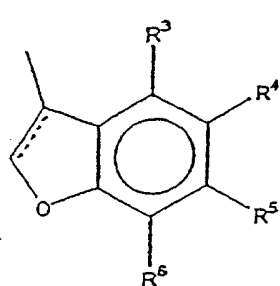
na který jsou navázány, tvoří skupinu pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, nebo perhydroazepinu;
nebo jejich adiční soli s kyselinami.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde A je skupina obecného vzorce

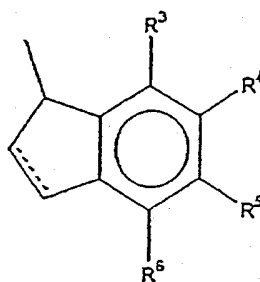


kde X, Y, tečkované čáry a R^3 až R^6 jsou jak definováno v nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde A je skupina obecného vzorce

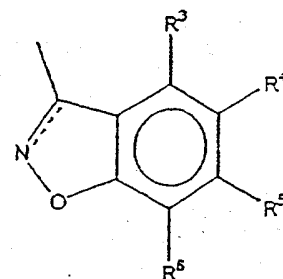
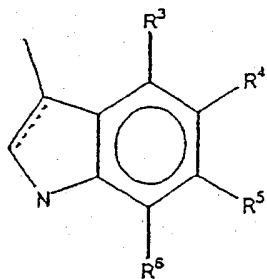
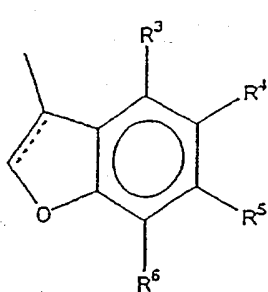


nebo

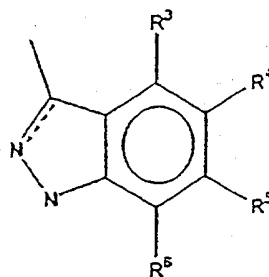


kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 2.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde A je skupina obecného vzorce

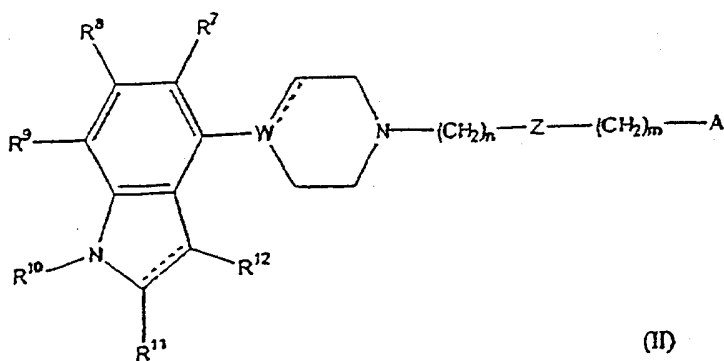


nebo



kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 3.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



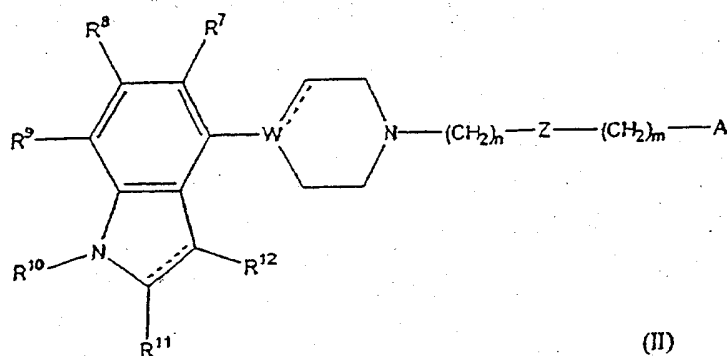
(II)

kde R^7 až R^{12} , W, A, Z, n m a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 1.

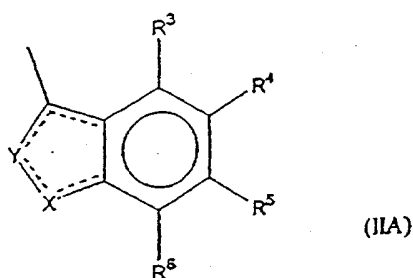
6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, kde Z je CH_2 , a $n + m$ je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6.

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde W je N.

8. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce

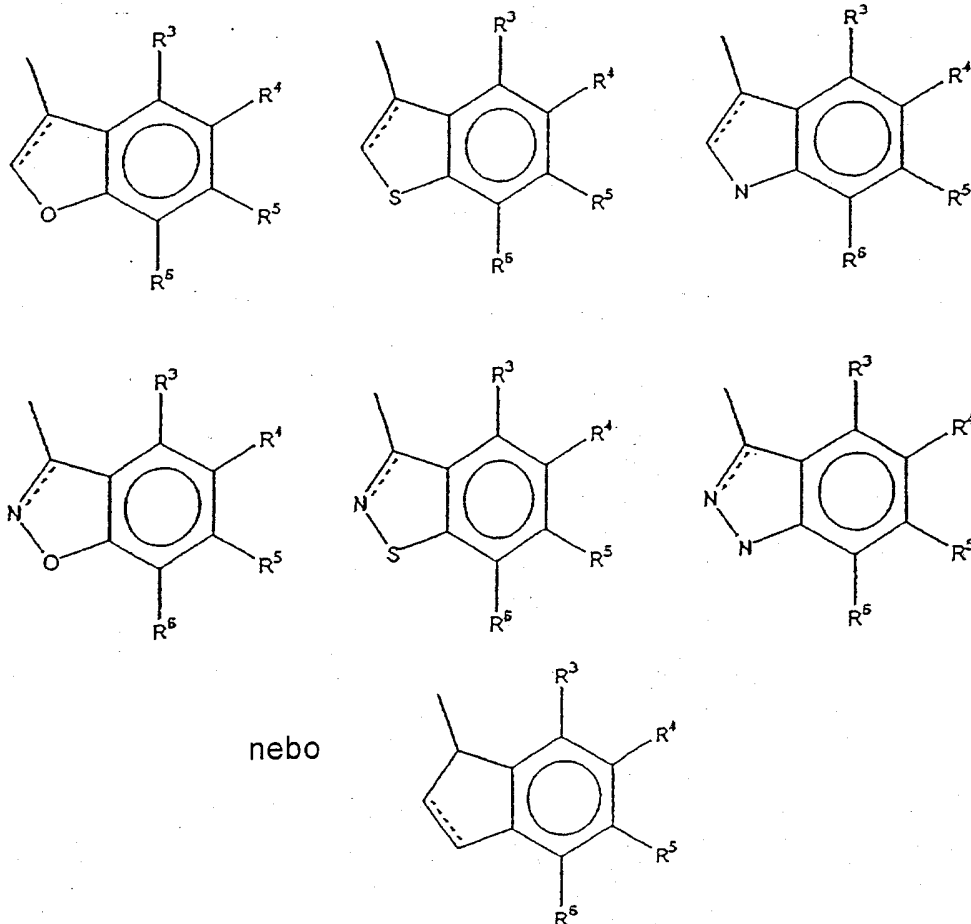


kde R^7 až R^{12} , W, Z, n, m a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 1 a A je skupina vzorce



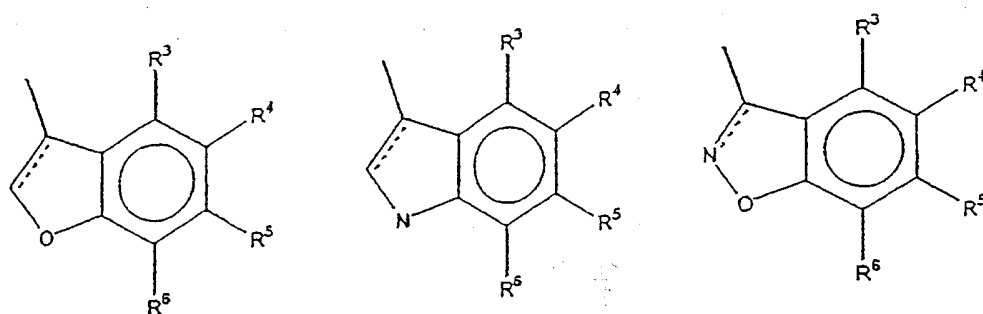
kde X, Y, tečkované čáry, a R^3 až R^6 jsou jak definováno v nároku 1.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde A je skupina obecného vzorce

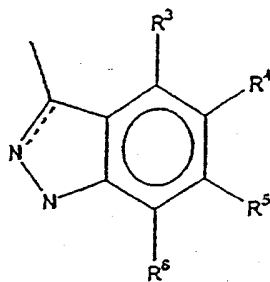


kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 8.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde A je skupina obecného vzorce



nebo



kde R^3 až R^6 a tečkované čáry jsou jak definováno v nároku 9.

11. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 10, kde Z je CH_2 , a $n + m$ je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a R^3 až R^9 a R^{11} až R^{12} znamenají atom vodíku, halogen, skupinu kyano, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy-karbonyl a trifluormethyl; a R^{10} je atom vodíku.
12. Sloučenina podle některého z nároků 8 až 11, kde W je N.
13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:
 - 1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(3-Benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(4-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(3-(1H-Indol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(4-(1H-Indol-3-yl)-1-butyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 - 1-(3-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,

- 1-(2-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrafluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(3-Indazolyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-3-indazolyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(7-Kyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(2-(7-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
- 1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-piperazin,
- 1-(1-Allyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-piperazin,
- 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-piperazin,
- 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-piperazin,
- 1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-piperazin,
- 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)-piperazin,
- 1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)
-piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1-propargyl-1H-indol-4-yl)
-piperazin,

1-(1-Benzyl-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin,

1-(2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-5-yl)piperazin,

1-(2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-
-yl)piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-
-yl)-piperazin,

1-(2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-hydroxymethyl-1H-indol-4-
-yl)-piperazin,

1-(3-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)
-piperazin,

1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-indol-4-yl)
-piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-
indol-4-yl)-piperazin,

1-(2-(5-Fluor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(6-methoxykarbonyl-1H-
indol-4-yl)piperazin,

1-(5-Fluor-3-benzofuranylmethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,

1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,

1-(3-Kyano-1H-indol-4-yl)-4-(2-(5-fluor-3-benzofuranyl)ethyl)
-piperazin,

1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-
-yl)piperazin,

1-(2-(3-Benzofuranyl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(5-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(4-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
 1-(3-(5-Fluor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-yl)-1,2,3,6-
 tetrahydropyridin,
 1-(2-(5-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(6-methyl-3-benzofuranyl)ethyl)piperazin,
 1-(2-(7-Chlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(3-kyano-1H-indol-4-
 -yl)piperazin,
 1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)piperidin,
 1-(2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(7-Brom-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(6-Trifluormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-
 -yl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(6-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(1H-Indol-4-yl)-4-(2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperazin,
 1-(2-(4,5-Dichlor-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-
 -yl)piperazin,
 1-(2-(5-Brom-3-benzofuranyl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperazin,
 1-(2-(4-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-4-yl)piperidin,
 4-(1H-Indol-4-yl)-1-(2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)piperidin,
 4-(1H-Indol-4-yl)-1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)piperidin,

1-(1H-Indol-4-yl)-4-(3-(4-methyl-3-benzofuranyl)-1-propyl)-
-piperazin,
4-(1H-Indol-4-yl)-1-(3-(4-methyl-3-benzofuranyl)-1-propyl)-
-piperidin,
1-(3-(4-Chlor-3-benzofuranyl)-1-propyl)-4-(1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-Chlor-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-Fluor-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(6-kyano-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(7-Chlor-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(7-kyano-1H-indol-4-
-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indolin-4-yl)piperazin,
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-6-yl)piperazin, a
1-(2-(6-Chlor-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-(1H-indol-7-yl)piperazin,
nebo jejich adiční soli s kyselinami.

14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 13,
nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl s kyselinou a alespoň
jeden farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.
15. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 13 nebo její
farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro výrobu

farmaceutického prostředku pro léčení poruchy nebo onemocnění reagujících na inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistický účinek na 5-HT_{1A} receptory.

16. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 13 nebo jejích farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení afektivních poruch, jako je deprese, psychóza, úzkostné poruchy včetně obecných úzkostných poruch a panických poruch a nutkavých poruch.
17. Způsob léčení poruchy nebo onemocnění živočicha včetně člověka reagujících na inhibici zpětného příjmu serotoninu a antagonistické působení na 5-HT_{1A} receptory, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 13, nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou tomuto živočichovi včetně člověka.
18. Způsob léčení pro léčení afektivních poruch včetně deprese, psychózy, úzkostných poruch včetně obecných úzkostných poruch a panických poruch a nutkavých poruch u živočichů včetně člověka, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 13 nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Zastupuje: