



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6456/89

(22) Indleveringsdag: 19 dec 1989

(41) Alm. tilgængelig: 29 jun 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 26 sep 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 dec 1988 GB 8830312

(73) Patenthaver: *H. Lundbeck A/S; Ottiliavej 7-9; 2500 Valby, DK

(72) Opfinder: Jens *Perregaard; DK, John Willie *Stenberg; DK

(51) Int.Cl.5

C 07 D 209/14

C 07 D 209/34

C 07 D 231/56

C 07 D 405/12

/(C 07 D 405/12,

C 07 D 209:00,

C 07 D 307:00)

(C 07 D 405/12,

C 07 D 209:00,

C 07 D 319:00)

(74) Fuldmægtig: -

(54) 1,4-disubstituerede piperazinforbindelser, farmaceutiske præparater, der indeholder dem, og fremgangsmåder til deres fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

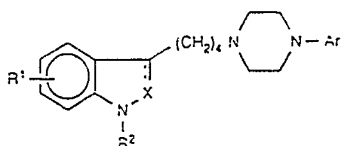
SE freml.skr. nr. 397524, 400285

US patent nr. 3468882

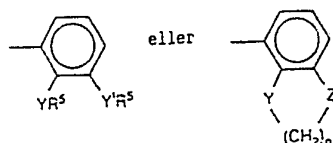
6456-89

(57) Sammendrag:

Indol-, indazol- eller 2-indolderivater eller de tilsvarende 2,3-dihydroderivater med formen



hvor den stiplede linie angiver en eventuel binding, og hvori X er CH, CH₂N(H) eller C = O; R¹ er hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, trifluormethyl; R² er hydrogen, alkyl eller alkenyl, eventuelt substitueret med hydroxy, der kan være forestret; og "Ar" er



fortsættes

hvor Y er O eller S; Y' er H, O, S eller CH_2 ; Z er O, S eller CH_2 ; n er 1, 2 eller 3; og R^5 er hydrogen, lavere alkyl eller alkenyl; kan fremstilles ved i sig selv kendte fremgangsmåder og har central serotoninindvirkning på 5-HT_{1A}-receptorer.

Forbindelserne er således egnede til anvendelse som lægemidler til behandling af lidelser i centralnervesystemet, som f.eks. angst, depression, aggression og alkoholmisbrug, eller til behandling af sygdomme i det cardiovasculære, gastro-intestinale eller renale system.

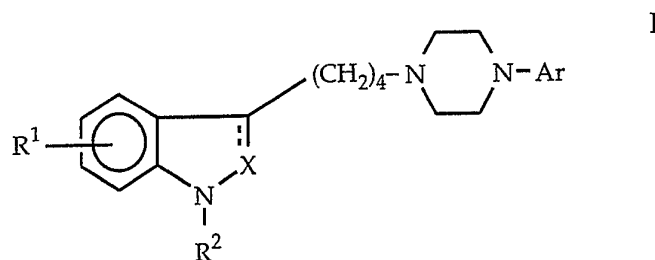
Den foreliggende opfindelse angår visse hidtil ukendte piperazinformbindelser substitueret i 1-stilling med en indolyl-, 2,3-dihydroindolyl- eller indazolylbutylgruppe og i 4-stilling med en arylgruppe, hvilke forbindelser har vist sig at have central serotonin-virkning med preference for serotonin-5-HT_{1A}-receptorer.

Sammenlignet med det anxiolytiske medikament buspiron og andre klinisk undersøgte forbindelser, såsom ipsapiron og gepiron, har de fleste af forbindelserne ringere efficacy, når de er bundet til 5-HT_{1A}-receptoren, hvilket indebærer færre bivirkninger i forbindelse med aktivering af receptorerne.

Opfindelsen angår også fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne, samt farmaceutiske præparater til behandling af lidelser i centralnervesystemet, såsom angst, depression, aggression og alkoholmisbrug, eller sygdomstilstande i forbindelse med det kardiovaskulære, gastrointestinale eller renale system, hvilke præparater omfatter en forbindelse ifølge opfindelsen som aktiv bestanddel og een eller flere farmaceutiske fortyndingsmidler eller bærere.

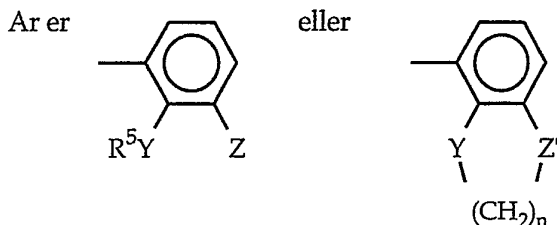
Adskillelse af stereo-isomerene af 2,3-dihydro-derivaterne og 2-indolonerne, samt præparaterne indeholdende disse stereo-isomere, er også omfattet af opfindelsen.

De hidtil ukendte 1,4-disubstituerede piperazinformbindelser ifølge opfindelsen har alle den følgende formel I:



hvor den stiplede linie angiver en eventuel binding, og hvori X er CH eller N, når den stiplede linie angiver en binding, og X er CH₂, NH eller C=O, når den stiplede linie ikke angiver en binding; R₁ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl eller trifluormethyl;

R² er hydrogen, C₁₋₆ alkyl eller C₂₋₂₁ alkanoyl;



- 5 hvori Y er O eller S; R⁵ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl; Z er H eller en gruppe Y'R^{5'}, hvori Y' er O, S eller CH₂ og R^{5'} er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl; Z' er O, S eller CH₂, og n er 1, 2 eller 3; idet R¹ dog ikke er hydrogen, når den stiplede linie angiver en binding, X er CH, R² er hydrogen, Y er O, R⁵ er methyl og Z er hydrogen; samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereoisomere deraf.

10

- 4-Phenyl-1-piperazinyllalkyl-3-indoler er tidligere beskrevet i US patentskrift nr. 3,188,313, og det deraf afdelte US patentskrift nr. 3,135,794 og det tilsvarende GB patentskrift nr. 944,443. Generisk angår disse patentskrifter blandt andet 1-[(3-indolyl)lavere alkyl- piperaziner, der eventuelt har en eller flere substituenten i 4-7 stilling af indolgruppen og eventuelt er substitueret med lavere alkyl, aryl eller aryl-lavere alkyl i 1-stillingen og/eller lavere alkyl eller aryl i 2-stillingen af indolgruppen. Forbindelserne kan desuden være substitueret med lavere alkyl, aryl (herunder heteroaryl), aryl-lavere-alkyl eller bisaryl-lavere alkyl i 4-stillingen, hvilke grupper igen kan være substitueret med en eller flere substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, hydroxy, lavere alkoxy, lavere alkylmercapto, lavere alkylsulfinyl, lavere alkylsulfonyl, etc. Forbindelserne siges at have en række forskellige virkninger på centralnervesystemet og det autonome nervesystem, det cardiovasculære system og muskler/knogler. De hævdes således at være nyttige som hypotensiva, antiemetika, sederende midler, tranquilisere og muskelafslappende midler. Kun tre indolylbutyl-forbindelser er eksemplificeret, og kun en af disse, nemlig 1-[4-(3-indolyl)-1-butyl]-4-(2-methoxyphenyl)piperazin har 2-hydroxy-, 2-alkoxy- eller 2-alkylthiophenyl-substituenten, som er essentiel i forbindelserne ifølge opfindelsen. Der findes ingen farmakologiske data overhovedet, og der er ingen antydning af virkningsmekanisme.
- 15
- 20
- 25

US Patentskrift nr. 3,468,882 (svarende til FR patentskrift nr. 1,551,082) og SE Patentskrift nr. 400285 angår fremgangsmåder til fremstilling af visse af forbindelserne ifølge ovennævnte patentskrifter.

5 SE fremlæggelsesskrift nr. 397,524 omhandler mellemprodukter til fremstilling af 3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]indoliner, hvor phenylsubstituenten igen evt. er substitueret med chlor, methoxy, methyl eller trifluoromethyl. Slutprodukterne siges at have virkning som ataraktikum, det vil sige at have psychosederende virkning. Dette vises ved hæmning af spontan motorisk aktivitet hos dyr.

10

Som det ses af tabellerne senere har forbindelserne ifølge opfindelsen høj affinitet for 5-HT_{1A}-receptorer (højere end for standardstofferne) med en lavere efficacy end for standardstofferne. Virkninger på 5-HT_{1A}-receptorer og de deraf følgende gunstige virkninger på centralnervesystemet er på ingen måde antydnet for stofferne kendt ifølge
15 ovennævnte referencer.

Blandt forbindelserne med formelen I er de foretrukne forbindelser dihydroindolerne, 2-indolerne og indazolerne, idet R² fortrinsvis er hydrogen eller methyl, og R¹ fortrinsvis er hydrogen, halogen eller trifluormethyl. Den aromatiske substituent Ar er fortrinsvis 2-lavere alkoxyphenyl, 1,4-benzodioxan-5-yl eller 2,3-dihydro-7-benzofuranyl.

20

Opfindelsen omfatter som nævnt også farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formelen I, dannet med ikke-toksiske organiske eller uorganiske syrer. Sådanne salte fremstilles let ved fremgangsmåder, der er kendte inden for teknikken.

25

Basen omsættes med enten den beregnede mængde organisk eller uorganisk syre i et vandblandbart opløsningsmiddel, såsom acetone eller ethanol, hvorefter saltet isoleres ved koncentrering eller afkøling, eller med et overskud af syren i et opløsningsmiddel, der er ublandbart med vand, såsom ethylether eller chloroform, hvorefter det ønskede salt fælder direkte ud. Eksempler på sådanne organiske salte er saltene med malein-, fumar-, benzo-, ascorbin-, embon-, rav-, oxal-, bismethylen-salicyl-, methansulfon-, ethandisulfon-, eddike-,
30 propion-, vin-, salicyl-, citron-, glucon-, mælke-, æble-, mandel-, kanel-, citracon-, asparagin-, stearin-, palmitin-, itacon-, glycol-, p-aminobenzo-, glutamin-, benzensulfon- og theofyllin-eddikesyre samt 8-halogentheofyllinerne, f.eks. 8-brom-theofyllin. Eksempler på sådanne uorganiske salte er salte med saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre,
35 sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.

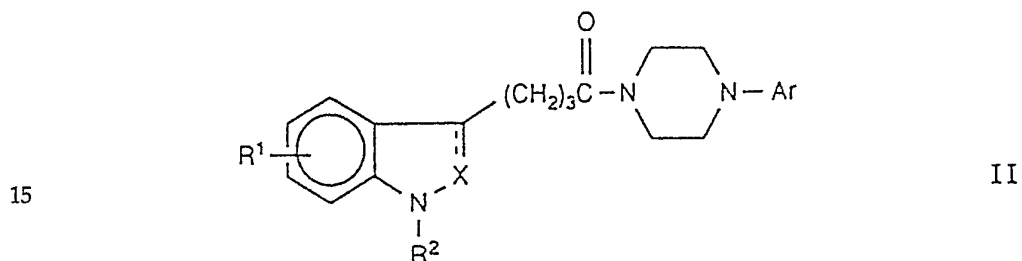
Disse salte kan selvfølgelig også fremstilles ved den klassiske fremgangsmåde med dobbelt sønderdeling af passende salte, hvilken er velkendt inden for teknikken.

5

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved:

a)

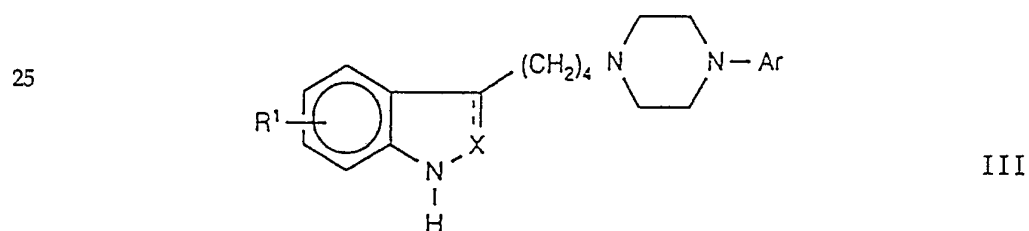
10 reduktion af amidcarbonylet i en forbindelse med formlen II:



hvor R^1 , R^2 og Ar er som defineret ovenfor ;

20 b)

alkylering eller acylering af en forbindelse med formlen III



30 hvor R^1 , X og Ar er som defineret ovenfor ;

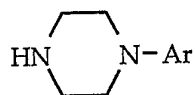
med et alkyl- eller acylhalogenid med formlen $R^2\text{Hal}$, hvor R^2 er som defineret ovenfor ;

35

5

c)

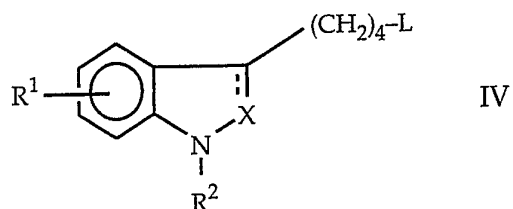
alkylering af en arylpiperazin



5

med et alkyleringsmiddel med den følgende formel IV:

10

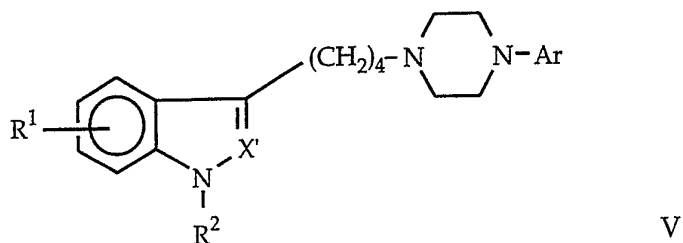
hvor Ar , R^1 , R^2 og X er som defineret ovenfor, medens L er en letfraspaltelig gruppe;

15

d)

reduktion af 2-3-dobbeltbindingen i et indol- eller indazol-derivat med den følgende formel V:

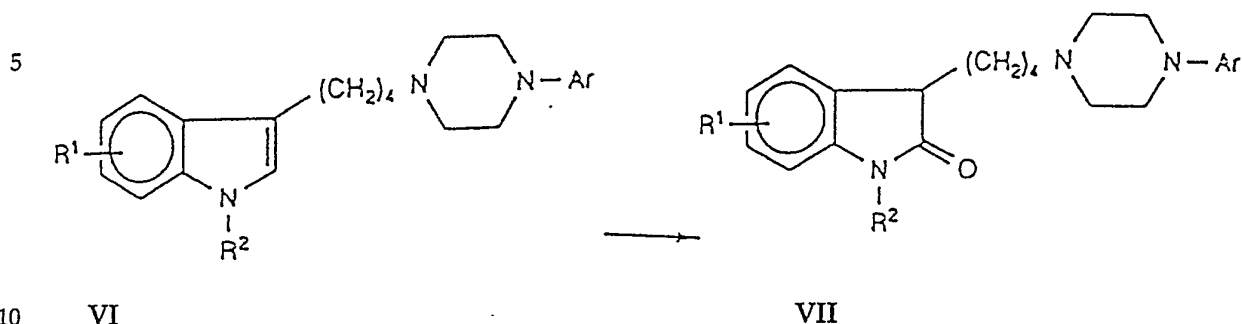
20

hvor R^1 , R^2 og Ar er som defineret ovenfor, medens X' betyder CH eller N ;

25

e)

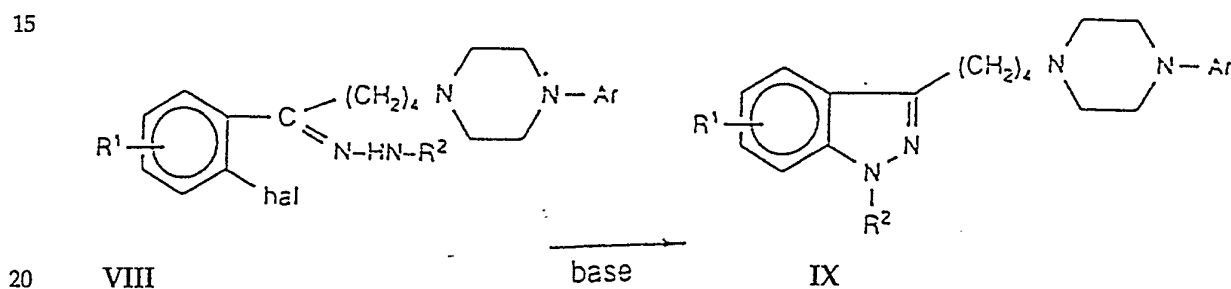
oxidation af et indol-derivat med den følgende formel VI til et 2-indolon-derivat med formelen VII:



eller

f)

udførelse af en ringslutningsreaktion med hydrazonen VIII til indazol-derivatet IX:



i hvilke formler VI - IX R^1 , R^2 og Ar har de ovenfor angivne betydninger ,

hvorefter den dannede forbindelse med formelen I isoleres som den frie base, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og om ønsket, adskilles i de enkelte optiske isomere.

Reduktionen efter metode a) kan fortrinsvis udføres i et indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom diethylether eller tetrahydrofuran, i tilstedeværelse af lithiumaluminiumhydrid ved tilbagesvalingstemperaturen.

30 Reduktion af 2-3-dobbeltbindingen af indol- eller indazol- derivaterne efter metode d) udføres hensigtsmæssigt ved katalytisk hydrogenering i en alkohol i tilstedeværelse af platin, eller ved hydroborering med diboran eller en diboran -precursor, såsom trimethylamin- eller dimethylsulfidkomplekset, i tetrahydrofuran eller dioxan ved en temperatur fra 0°C til tilbagesvalingstemperaturen, efterfulgt af syrekatalyseret hydrolyse

35 af det intermediære boran-derivat.

Alkylering af en arylpiperazin efter metode c) udføres hensigtsmæssigt i et indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol eller keton, med passende kogepunkt, og fortrinsvis i tilstedeværelse af en base (kaliumcarbonat eller triethylamin) ved tilbage-svalingstemperaturen.

5

1-Arylpiperaziner er enten kommercielt tilgængelige eller kan fremstilles efter fremgangs-måden ifølge Martin et al., J.Med.Chem., 32, 1052-1056 (1989).

10

3-Indolsmørsyrer er hensigtsmæssige udgangsmaterialer til fremstilling af indolsmørsyre-amider (formel II, X = CH) og til alkylering af indolbutyl-derivater (formel IV, X = CH). Smørsyrerne fremstilles i overensstemmelse med tysk patentskrift nr. 3421,641 A1 eller ungarnsk patentskrift nr. 187,127.

Carboxylsyrerne omsættes videre efter det følgende reaktionsskema:

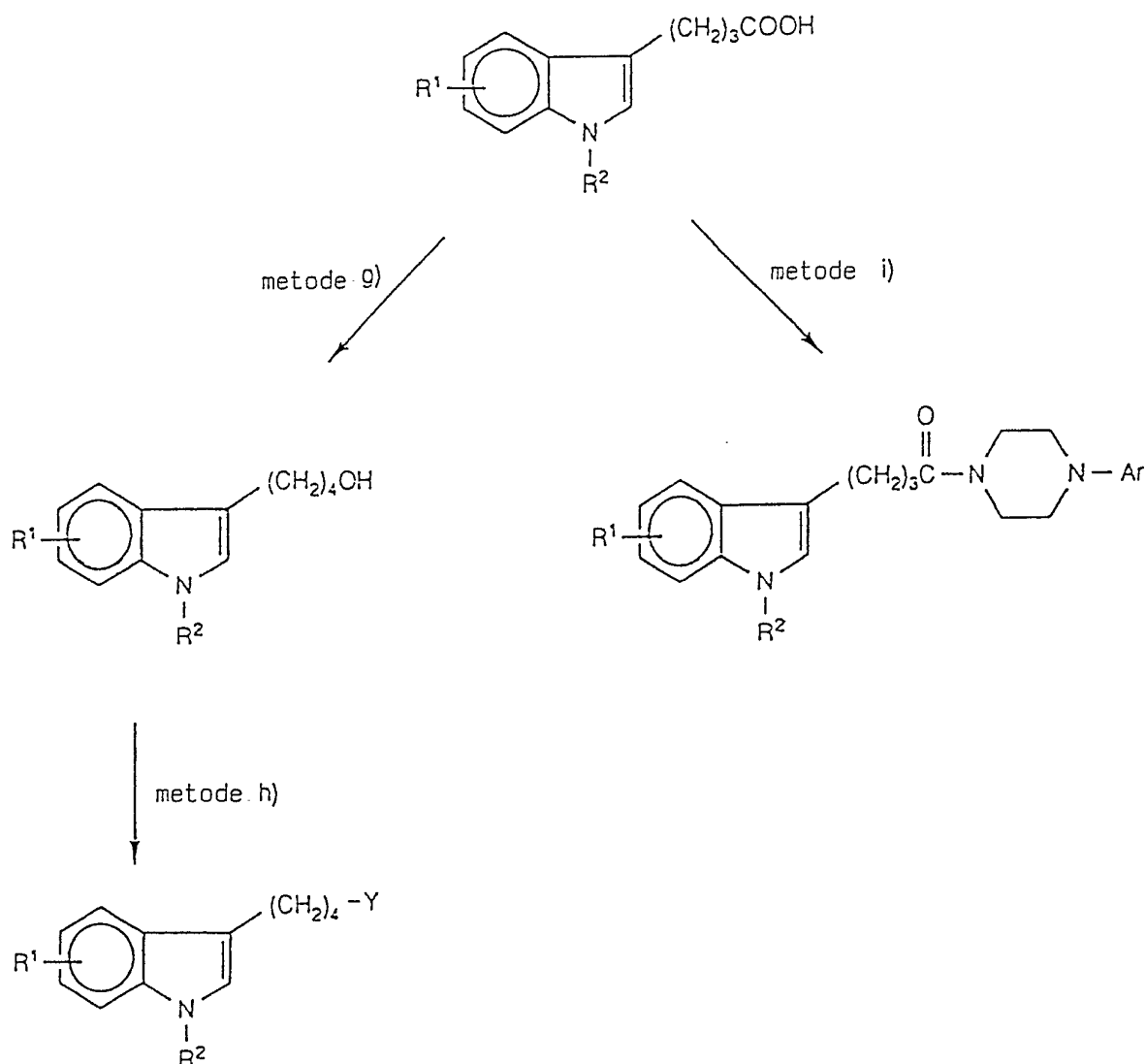
15

20

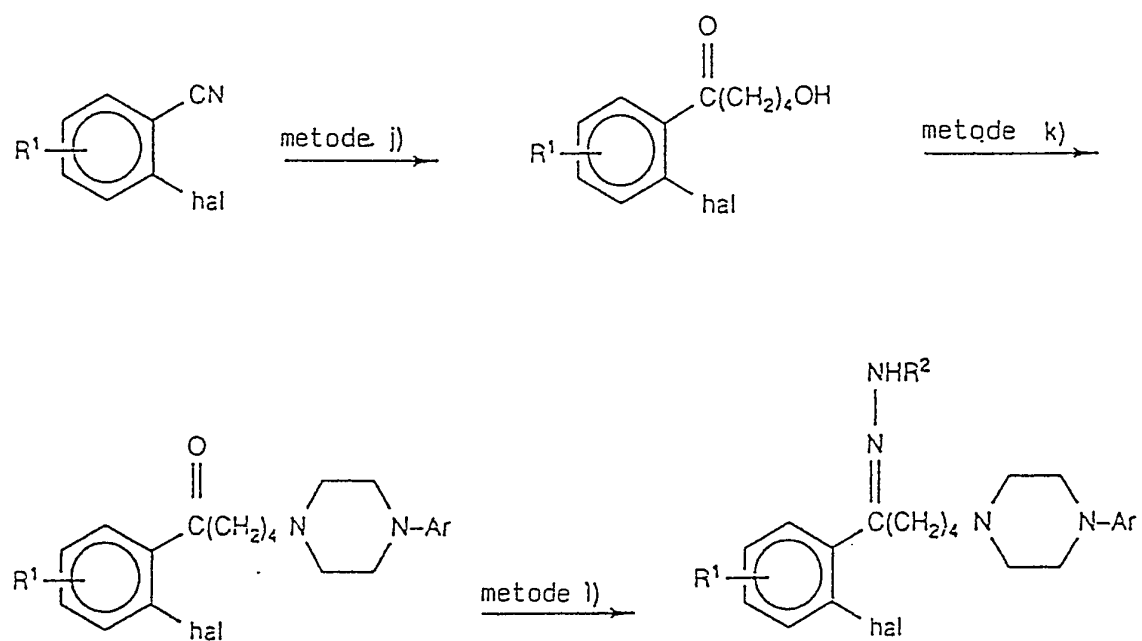
25

30

35



Hydrazonerne med den almene formel VIII opnås hensigtsmæssigt efter det følgende reaktionsskema:



Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses i det følgende nærmere ved hjælp af eksempler :

5

EKSEMPEL 1Metoderne i) og a)

10

5-Fluor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1 H-indol, 1a

15

Til en opløsning af 11 g 5-fluor-3-(carboxypropyl)-1H-indol i 200 ml tør THF sattes 9,6 g 1-(2-methoxyphenyl)piperazin og dernæst 12,5 g N,N-dicyclohexylcarbodiimid og 0,5 g 4-(N,N-dimethylamino)pyridin. Blandingen omrørtes natten over og filtreredes, og opløsningsmidlet blev afdrevet i vakuum. Den tilbage-

20

blevne olie opløstes i 200 ml ethylacetat og vaskedes med saltopløsning (2 x 100 ml), den organiske fase tørredes (MgSO₄), filtreredes og inddampedes endeligt til opnåelse af 19 g af en viskos olie. Produktet elueredes gennem 900 g silicagel med ethylacetat til opnåelse af 9,8 g af carboxylsyreamidet som en olie.

De 9,8 g amid i 100 ml tør THF sattes dråbevis til en suspension af 5 g LiAlH₄ i 80 ml tør THF. Blandingen kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling på isbad tilsattes THF indeholdende 10% vand dråbevis under omrøring. 25 g fast NH₄Cl tilsattes, og de udfældede uorganiske salte filtreredes fra. Opløsnings-

25

midlerne blev afdrevet, og det resterende vand fjernedes ved inddampning to gange med toluen. Remanensen (9,2 g) opløstes i isopropylether. Titel-

På samme måde fremstilledes også:

30

6-Chlor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-indol, 1b.
Smp. 135-138°C.

35

EKSEMPEL 2Metoderne g) og c)

5

3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-indol, 2a (kendt forbindelse)

10

En opløsning af 20 g 3-(3-carboxypropyl)-1H-indol i 300 ml diethylether sættes dråbevis til en suspension af 12 g LiAlH_4 i 200 ml diethylether. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 2 timer og afkøledes til 10°C . Blandingen hydrolyseredes ved forsigtig tilsætning af vand og filtreredes slutteligt. Filterkagen vaskedes indgående med THF. Afdrivning af opløsningsmidlerne gav 17 g af det rå butanol-derivat.

15

9 ml triethylamin sættes til en opløsning af 8 g butanol i 200 ml dichlormethan. Efter afkøling til 5°C tilsættes 4,5 ml methansulfonylchlorid i 35 ml dichlormethan dråbevist ved $5-10^\circ\text{C}$. Omrøringen fortsættes i yderligere en halv time. Blandingen opløstes i ethylacetat / dichlormethan (1:1) og filtreredes gennem silicagel. Opløsningsmidlerne blev afrevet til opnåelse af 9 g af methansulfonsyre-esteren.

20

5,5 g 1-(2-methoxyphenyl)piperazin og 6 g vandfri K_2CO_3 sættes til en opløsning af 8 g af esteren i 100 ml tør acetone. Blandingen kogtes under tilbagesvaling i 24 timer. Acetonen blev afrevet, og remanensen opløstes i diethylether og vand. Vandfasen gjordes sur ved tilsætning af eddikesyre, og den organiske fase skiltes fra og kasseredes. Vandfasen gjordes alkalisk ($\text{pH} = 10$) ved tilsætning af NH_4OH . Extraktion med ethylacetat (2 x 100 ml) og efterfølgende oparbejdelse af de forenede organiske faser gav 10 g råprodukt.

25

Den rene titelforbindelse 2a udkrystalliserede af diethylether. Smp.: $113-115^\circ\text{C}$.

På samme måde fremstilledes:

30

3- [4- [4-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-indol, 2b.
Smp.: $136-138^\circ\text{C}$.

3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-indol, oxalat 2c.
Smp.: $174-177^\circ\text{C}$.

3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-butyl]-5-fluor-1H-indol, oxalat 2d.
Smp.: 188°C .

35

3- [4- [4-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-5-fluor-1H-indol, 2e,
Smp.: $102-103^\circ\text{C}$.

EKSEMPEL 3Metode d)

3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3a.

Forbindelsen 2a (10 g) og 24 g boran/trimethylaminkomplex opløstes i 160 ml dioxan. 18 ml koncentreret saltsyre tilsattes ved 25-30°C i løbet af 30 min. Blandingen opvarmedes dernæst langsomt til tilbagesva lingstemperaturen og kogtes under tilbagesvaling i 1 time. Efter afkøling til stuetemperatur tilsattes 60 ml 6 M saltsyre, og blandingen kogtes under tilbagesvaling i yderligere en halv time. Efter afkøling tilsattes 200 ml diethylether og 200 ml fortyndet NaOH-opløsning . Den organiske fase skiltes fra. Det basiske produkt ekstraheredes over i en 0,2 M methansulfonsyre-opløsning. Den sure vandfase gjordes alkalisk (NH₄OH), og produktet ekstraheredes med diethylether. Den organiske fase blev indampet, tørret (MgSO₄) og filtreret. Endelig blev etheren afdre vet.

Titelforbindelsen 3a krystalliserede som et dioxalatsalt af en kogende ethanol-/acetone-blanding ved tilsætning af oxalsyre. Udbytte: 11,2 g (75%). Smp.: 169-170°C.

På samme måde fremstilledes:

3-[4-[4-(2-methylthiophenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3b, Smp.: 152°C.

3-[4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, dioxalat 3c, Smp.: 93-94°C.

3-[4-[4-(2-isopropyloxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3d, Smp.: 176-177°C.

5-chlor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, oxalat, 3e, Smp.: 137-138°C.

6-chlor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, trihydrochlorid-hydrat, 3f, Smp.: 168-172°C.

5-fluor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, 3g, Smp.: 70-73°C.

3-[4-[4-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol, 3h, Smp.: 111-112°C.

3- [4- [4-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3i, Smp.: 81-83°C.

5 3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3j, Smp.: 168-169°C.

3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny] -1-butyl] -5-chlor-1H-2,3-dihydroindol, oxalat, 3k, Smp.: 143°C.

10 3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny] -1-butyl] -5-fluor-1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 3l, Smp.: 163°C.

3- [4- [4-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -5-fluor-1H-2,3-dihydroindol 3m, Smp.: 59°C.

15

EKSEMPEL 4

20 3- [4- [4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, 4a

En blanding af 4 g af forbindelse 3a og 40 g pyridin-hydrochlorid opvarmedes til 190-200°C under nitrogen atmosfære i 1,5 time. Efter afkøling til stuetemperatur tilsattes fortyndet NH₄OH og ethylacetat. Den organiske fase skiltes fra, tørredes (MgSO₄) og filtreredes, og ethylacetatet blev afdrevet. Den tilbageblevne olie krystalliseredes af isopropylether til opnåelse af 2,1 g af titelforbindelsen 4a. Smp.: 87-88°C.

25

EKSEMPEL 5

30 Metode b)

1-Acetyl-3 -[4-[4-(2-methoxyphenyl) -1-piperaziny] -1-butyl] -1 H - 2,3 - dihydroindol, oxalat, 5a.

35

1 ml Acetylchlorid i 10 ml dichlormethan sættes ved stuetemperatur i løbet af 10 min. til en opløsning af 3 g af forbindelse 3a og triethylamin i 50 ml dichlormethan. Efter omrøring i to timer hældtes blandingen i fortyndet NH_4OH . Dichlormethanfasen skiltes fra, tørredes (MgSO_4), filtreredes og inddampedes. Kolonnechromatografi på silicagel (under eluering med 4% triethylamin i ethylacetat) gav 2,5 g af en olie.

Titelforbindelsen 5a isoleredes som et oxalatsalt. Smp.: 115-117°C.

EKSEMPEL 6

Metode b)

3- [4- [4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1-methyl-1H-2,3-dihydroindol, oxalat, 6a.

7 g af forbindelse 3a, 8 ml triethylamin og 5 ml ethylchlorformiat blandedes i 100 ml isafkølet dichlormethan. Efter tilbagesvaling i 5 timer vaskedes reaktionsblandingen med 0,5 M NH_4OH -opløsning (2 x 50 ml), den organiske fase skiltes fra og tørredes (MgSO_4), og opløsningsmidlet blev afdrevet til opnåelse af 8 g af det rå carbat.

Råproduktet i 100 ml tør diethylether sættes dråbevis til en isafkølet suspension af LiAlH_4 i 200 ml tør diethylether. Efter to timers tilbagesvaling hydrolyseredes blandingen forsigtigt. Det faste materiale filtreredes fra og vaskedes med dichlormethan. De forenede organiske faser tørredes (MgSO_4), og opløsningsmidlerne blev afdrevet til opnåelse af 6.2 g af titelforbindelsen som en olie. Oxalatsaltet 6a fældedes i acetone. Smp.: 117-120°C.

EKSEMPEL 7

Resolvering af forbindelse 3a

(+)-3- [4- [4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, 7a

(-)-3- [4- [4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny] -1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, 7b

- 55 g af forbindelsen 3a opløstes i 600 ml acetone. 85 g (+)-0,0-dibenzoylvinsyre tilsattes ved tilbagesvalingstemperaturen. Man lod blandingen afkøle og lod den henstå ved stuetemperatur i 4 timer. De udfældede salte filtreredes fra. Udbytte: 53 g (Frakt.I). Den tilbageblevne opløsning inddampedes, hvorefter fortyndet NH_4OH og diethylether tilsattes. Den organiske fase skiltes fra, tørredes (MgSO_4) og filtreredes, og etheren blev slutteligt afdrevet. 21 g (-)-0,0-dibenzoylvinsyre i 200 ml acetone under tilbagesvaling sættes til 14 g af den tilbageblevne olie. Man lod blandingen afkøle og lod den henstå ved stuetemperatur i 4 timer. De udfældede salte filtreredes fra. Udbytte: 20 g (Frakt.II).
- 10 31 g af Frakt.I opløstes i 300 ml kogende acetone. Efter afkøling og omrøring i 3 timer ved stuetemperatur filtreredes de udfældede salte fra. Udbytte: 20 g. Smp.: 98°C . De således opnåede salte sættes til en blanding af fortyndet NH_4OH og diethylether. Den organiske fase skiltes fra og tørredes (MgSO_4), og etheren blev afdrevet til opnåelse af 10 g af en olie. Olien opløstes i 50 ml acetone, og
- 15 3,5 g oxalsyre tilsattes. Det krystallinske bundfald filtreredes fra og tørredes. Udbytte: 8,1 g $[\alpha]_D = +7,39^\circ$ ($c = 1$, methanol). Oxalatsaltet sættes til fortyndet NH_4OH og diethylether. Den organiske fase skiltes fra, tørredes (MgSO_4) og filtreredes, og opløsningsmidlet blev afdrevet. Den tilbageblevne olie opløstes i cyclohexan, og man lod den henstå natten over i køleskab. Det udfældede
- 20 krystallinske produkt filtreredes fra til opnåelse af 2,5 g af titel(+)-isomeren, 7a. Smp.: 68°C . $[\alpha]_D = +41,50^\circ$ ($c = 1$, methanol). På samme måde opnåedes (-)-isomeren, 7b, ud fra Frakt.II. Udbytte: 1,6 g. Smp.: 68°C . $[\alpha]_D = -39,27^\circ$ ($c = 1$, methanol).

På samme måde resolveredes forbindelse 3j:

- 25 (+)-3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 7c, Smp.: 169°C . $[\alpha]_D = +1,93^\circ$ ($c = 1$, vand).
- (-)-3- [4- [4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-butyl] -1H-2,3-dihydroindol, dioxalat, 7d, Smp.: 169°C . $[\alpha]_D = -2,02^\circ$ ($c = 1$, vand).

EKSEMPEL 8Metoderne g), h) og e)3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol-2-on,
dihydrochlorid. 8a

5 16 g bromsuccinamid sættes i løbet af 1,5 time i små portioner ved stue-
temperatur til 14 g 3-indolyl-4-butan-1-ol (fremstillet som i Eksempel 2) i 500 ml
95% tert.-butanol. Efter omrøring i yderligere en halv time tilsættes 200 ml
ethanol og 20 ml vand. Blandingen omrørtes med 4 g NaBH₄ i 1,5 time. De
organiske opløsningsmidler blev afdrevet, og 2-indolonbutanolen ekstraheredes
10 med ethylacetat. Den organiske fase tørredes (MgSO₄), og opløsningsmidlet blev
dernæst afdrevet til opnåelse af 11 g råprodukt. Den rene forbindelse krystal-
liserede af isopropylether. Smp.: 82°C.

5 ml Triethylamin i 100 ml dichlormethan sættes til 5 g af 2-indolon-derivatet.
Blandingen afkøledes til 5°C, og 2,5 ml methansulfonylchlorid i 25 ml dichlor-
15 methan tilsættes dråbevis i løbet af 20 min. Blandingen omrørtes i yderligere 1
time ved stuetemperatur. 200 ml vand tilsættes, og den organiske fase skiltes fra
og tørredes (MgSO₄), og dichlormethanet blev afdrevet til opnåelse af 7 g af en
olie.

20 7 g 1-(2-methoxyphenyl)piperazin og 5 g K₂CO₃ sættes til denne olie i 150 ml
acetone. Blandingen kogtes under tilbagesvaling i 17 timer. De udfældede
uorganiske salte filtreredes fra, hvorefter acetonen blev afdrevet til opnåelse af
3 g af den rå titelforbindelse. Dihydrochloridsaltet 8a udfældedes af acetone.
Udbytte: 1,9 g. Smp: 181-184°C.

EKSEMPEL 925 Metoderne c) og f)3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-5-trifluormethyl-1H-indazol,
oxalat . 9a

30 28 g Ethylbromid i 100 ml tørt tetrahydrofuran sættes i løbet af 45 min. ved
tilbagesvalingstemperatur til en suspension af 27 g Mg-spåner i 100 ml tør
tetrahydrofuran dækket med N₂. Efter omrøring i yderligere en halv time

tilsattes 44 g 4-chlor-1-butanol i 100 ml tør tetrahydrofuran i løbet af en time ved tilbagesvalingstemperaturen. Efter omrøring i yderligere en halv time sattes reaktionsblandingen forsigtigt til en opløsning af 40 g 2-chlor-5-trifluormethylbenzonitril i 150 ml tør tetrahydrofuran. Temperaturen holdtes under 35°C.

5 Efter omrøring i en time hældtes blandingen ud på 500 g is og 100 ml koncentreret HCl. 200 ml ether tilsattes, og blandingen omrørtes kraftigt, hvorefter man langsomt afkølede til stuetemperatur. Endeligt skiltes den organiske fase fra, den tørredes (MgSO_4), og opløsningsmidlerne blev afdrevet til opnåelse af 44 g af en olie, der rensedes ved kolonnechromatografi (eluering med dichlormethan/ether 3:1). Udbytte: 11 g af 4-(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)-4-oxopentan-1-ol.

10

11 g af pentanol-derivatet opløstes i 100 ml dichlormethan indeholdende 8 ml triethylamin. Efter afkøling af blandingen til 10°C tilsattes 4 ml methansulfonylchlorid opløst i 20 ml dichlormethan dråbevist i løbet af en halv time. Efter yderligere en halv times omrøring tilsattes 300 ml vand, hvorefter den organiske fase skiltes fra. Efter tørring (MgSO_4), filtrering og afdrivning af de organiske opløsningsmidler isoleredes 14 g af 4-(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)-4-oxo-1-pentylmethansulfonat.

15

Til de 14 g methansulfonsyreester i 200 ml acetone sattes 12 g 1-(2-methoxyphenyl)piperazin og 6 g K_2CO_3 . Blandingens opvarmedes til tilbagesvalingstemperaturen i 24 timer. Uorganiske salte filtreredes fra, og acetonen blev afdrevet. Den resulterende olie rensedes ved eluering (ethylacetat / n-heptan / triethylamin 60:40:4) gennem silicagel. Således isoleredes 17 g af 1-[4-(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)-4-oxo-1-phenyl]-4-(2-methoxyphenyl)piperazin som en olie.

20

25

20 ml hydrazin-hydrat sattes til 9 g af dette piperazinylderivat i 100 ml ethanol. Blandingens kogtes under tilbagesvaling i 5 timer. Efter inddampning rensedes den tilbageblevne olie ved silicagel-kolonnechromatografi til opnåelse af 9 g af et forholdsvis rent hydrazon-derivat, som opløstes i DMF (70 ml). 5 g kalium t-butoxid tilsattes i portioner i løbet af en halv time. Efter opvarmning til 50°C i 2 timer tilsattes 200 ml ether og 200 ml mættet NH_4Cl -opløsning. Den organiske fase skiltes fra, tørredes (MgSO_4) og filtreredes, og det organiske opløsningsmiddel blev afdrevet.

30

Den tilbageblevne olie rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi (eluering med 4% triethylamin i ethylacetat) til opnåelse af 3,4 g af titelforbindelsen 9a som en olie. Et oxalatsalt krystalliserede af acetone. Smp.: 163-165°C.

35

Visse af forbindelserne med formlen I blev testet efter etablerede og pålidelige farmakologiske metoder, som følgende:

INHIBERING AF ^3H -8-OHDPAT-BINDING TIL SEROTONIN-5-HT_{1A} RECEPTORER I ROTTEHJERNE IN VITRO

- 5 Ved denne fremgangsmåde bestemmes den inhibering, som medikamenter giver, af bindingen af ^3H -8-OHDPAT (1 nM) til serotonin-5-HT_{1A}-receptorer i membraner fra rottehjerne uden cerebellum in vitro.

Fremgangsmåde

- 10 Hanlige Wistar-rotter (Mol: Wist) (125-250 g) aflives, og hjernen udtages og vejes. Hjernevævet uden cerebellum homogeniseres (Ultra Turrax, 20 sek.) i 10 ml iskold 50 mM Tris puffer, pH 8.0, (ved 25°C) indeholdende 120 mM NaCl, 4 mM CaCl₂ og 4 mM MgCl₂. Homogenatet centrifugeres ved 20.000 g i 10 min. ved 4°C. Pillen homogeniseres i 10 ml puffer og inkuberes ved 37°C i 10 min. Homogenatet centrifugeres som nævnt overfor, og pillen homogeniseres i 100 vol (vægt/vol) iskold puffer, indeholdende 10 μ M pargylin.
- 15

- I inkubationsrør in triplo holdt på is fyldtes 100 μ l medikamentopløsning i vand (eller vand til totalbinding) og 1000 μ l vævssuspension (slut-vævsindhold svarer til 10 mg oprindeligt væv). Bindingsforsøget startes ved tilsætning af 100 μ l ^3H -8-OHDPAT (slut-koncentration 1 nM) og ved anbringelse af rørene i et 37°C varmt vandbad. Efter inkubation i 15 min. filtreres prøverne under vakuum (0-50 mBar) gennem Whatman GF/F filtre (25 mm). Rørene skylles med 5 ml iskold 0,9% NaCl, som dernæst udhældes på filtrene. Dernæst vaskes filtrene med 2 x 5 ml 0,9% NaCl. Filtrene anbringes i tælle glas, og 4 ml af en passende scintillationsvæske (f.eks. Picofluor TM15) tilsættes. Efter omrystning i 1 time og opbevaring i 2 timer i mørke bestemmes den indeholdte radioaktivitet ved væskescintillationstælling. Specifik binding opnås ved subtraktion af den u-specifikke binding i tilstedeværelse af 10 μ M 5-HT.
- 20
- 25

Til bestemmelse af bindingsinhiberingen anvendes 5 medikament-koncentrationer dækkende 3 dekader.

- 30 De målte cpm-værdier afbildes mod medikament-koncentrationen på semi-logaritmisk papir, og den bedst tilpassede s-formede kurve tegnes. IC₅₀-

værdien bestemmes som den koncentration, ved hvilken bindingen er 50% af den totale binding i kontrolprøver minus den uspecifikke binding i tilstedeværelse af 10 μ M 5-HT.

5 Der anvendtes ^3H -8-OHDPAT fra Amersham International plc. England. Specifik aktivitet ca. 200 Ci/mmol).

INHIBERING AF 5-METHOXY-N,N-DIMETHYLTRYPTAMIN-INDUCERET 5-HT-SYNDROM I ROTTER

10 Det såkaldte 5-HT-syndrom er et karakteristisk bevægelsesmønster, der fremkaldes af 5-HT-agonister med virkninger på 5-HT, muligvis 5-HT_{1A}-receptorer, skønt mangel på specifikke antagonist gør det vanskeligt at bedømme specificiteten (Smith, L.M. og S.J. Peroutka, Pharmacol.Biochem. & Behaviour 24, 1513-1519, 1986; Tricklebank, M. et al., Eur.J.Pharmacol. 117, 51-24, 1985).

Fremgangsmåde

15 Hanlige Wistar-rotter (Mol:Wist) med en vægt på 170-240 g anvendes. Teststoffet injiceres subcutant 30 min. inden 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamin, 5 mg/kg, s.c. Fire rotter anvendes ved hver dosis. En kontrol-gruppe, der er forbehandlet med saltopløsning, medtages på hver testdag. 10, 15 og 20 min. senere observeres rotterne for forekomst af serotonin (5-HT)-syndrom: 1) træder på forpoter ("piano playing"), 2) hovedvridning og 3) bagbens-abduktion. 20 Desuden bedømmes, om de bevæger sig fladt. Hver del af syndromet bedømmes som følger: Udpræget virkning (2 point), svagt syndrom (1 point) og uden virkning (0 point). Antallet af point ved de tre observationstidspunkter adderes. Det maksimalt opnåelige point-tal for fire rotter er således 24. Effekten af testmaterialet udtrykkes som procentvis inhibering i forhold til kontrolgruppen.

25 Den procentvise inhibering af "piano-playing"-syndromet anvendes som response, og ED₅₀-værdier beregnes ved log-probit analyse.

ANTAGONISME AF DEN DISKRIMINATIVT STIMULERENDE EVNE FREMKALDT AF 8-OHDPAT I ROTTER

5 Testmodellen anvendes til bestemmelse af de antagonistiske virkninger af en test-forbindelse på 5-HT_{1A}-receptorer in vivo. En beslægtet fremgangsmåde er beskrevet af Tricklebank, M.D., J. Neill, E.J. Kidd og J.R. Fozard, Eur.J.Pharmacol. 133, 47-56, 1987; Arnt, J., Pharmacology & Toxicology 64, 165-172, 1989.

Fremgangsmåde

10 Hanlige Wistar-rotter trænes til at kunne skelne mellem 8-OHDPAT (0,4 mg/kg, i.p., 15 min. forbehandling) og fysiologisk saltvand, i kamre udstyret med to responspedaler. Mellem pedalerne er der anbragt en skål, hvor vand-belønninger (0,1 ml) præsenteres. Rotterne tørstes i mindst 24 timer og arbejder efter et fast ratio (FR) skema (slut FR= 32).

15 Efter 8-OHDPAT-administrering påskønnes respons kun på en forudbestemt (medikament) pedal, mens respons på den anden pedal ikke har nogen konsekvenser. Efter saltvandsadministrering påskønnes kun respons på den anden pedal modsat medikamentpedalen. Der skiftedes tilfældigt mellem medikament-og saltopløsningsforsøg de forskellige træningsdage, skønt den samme behandling
20 højst gives tre dage i træk. Den nøjagtighed, med hvilken der skelnes, udtrykkes som den procentvise medikamentrespons og beregnes som det antal korrekte respons x 100 divideret med summen af antallet af korrekte og ukorrekte respons inden den første belønning. Når en stabil nøjagtighed (middelkorrekt respons = 90%; mindst 75% korrekt respons for de enkelte rotter) opnås, inkluderes tests mellem træningsdagene. Testforbindelse injiceres s.c. på et passende tidspunkt inden 8-OHDPAT, og testen begynder 15 min. efter 8-OHDPAT-injektion.
25 Testen afsluttes, når der er givet ialt 32 respons på begge pedaler, eller når der er gået 20 minutter. Der gives ingen belønning, og rotterne har fri adgang til vand i 20-30 min. efter testen. Virkningen udtrykkes som procentvis inhibering af medikament-respons. Kun resultater fra rotter, der giver mindst 10 respons på en pedal, medtages i analysen af data. Endvidere medtages kun tests, ved hvilke
30 mindst halvdelen af rotterne responderede.

Den procentvise inhibering af medikament-respons opnået for hver dosis af testforbindelse anvendes til beregning af ED₅₀-værdier ved log-probit analyse.

GENERALISERING TIL AT SKELNE STIMULERENDE EGENSKABER FREMKALDT AF 8-OHDPAT I ROTTER

Denne testmodel anvendes til bestemmelse af agonist-virnkningerne af en testforbindelse på 5-HT_{1A}-receptorer in vivo. En beslægtet fremgangsmåde er beskrevet af Tricklebank, M.D., J. Neill, E.J. Kidd og J.R. Fozard, Eur.J.Pharmacol. 133, 47-56, 1987; Arnt, J., Pharmacology & Toxicology 64, 165-172, 1989.

Fremgangsmåde

Fremgangsmåden er den samme som for antagonisme-testen beskrevet i det foregående, bortset fra at testforbindelsen anvendes i stedet for 8-OHDPAT og injiceres s.c. sædvanligvis 30 eller 45 minutter inden testens begyndelse.

Den procentvise medikament-respons opnået for hver dosis af testforbindelse anvendes til beregning af ED₅₀-værdier ved log-probit analyse.

Resultaterne fremgår af de følgende tabeller 1 og 2.

Tabel 1 ^3H 8-OH DPAT - BINDINGS DATA

Forbindelse nr.	IC ₅₀ (n mol)	Forbindelse nr.	IC ₅₀ (n mol)
1a	11	3j	3.3
1b	10	3k	7.6
2a (kendt)	17	3l	4.4
2b	14	3m	5.7
2c	5.7	4a	17
2d	3.7	5a	35
2e	15	6a	43
3a	14	7a	13
3b	14	7b	8.6
3c	11	7c	3.5
3d	17	7d	3.1
3e	9.2	8a	51
3f	5.8	9a	8.6
3g	17	buspirone	66
3h	90	gepirone	310
3i	9.4	ipsapirone	17

Tabel 2

IN VIVO MÅLINGER AF 5-HT_{1A}-AKTIVITETER

Forbindelse nr.	Inhibering af 5-MeODMT- induceret 5-HT syndrom	8-OH DPAT - cue antagonisme	agonisme
ED ₅₀ (μmol/kg)(sc)			
3a	1.9	7.2	>9.2
3c	0.48	4.8	>26
3i	4.0	>9.0	2.7
3j	3.1	8.8	>4.4
7a	2.1	1.0	>6.8
7b	1.3	>3.4	>3.4
buspirone	4.3	>0.8	0.62
gepirone	32	NT	0.81
ipsapirone	26	NT	1.8

Forbindelserne med formelen I eller ugiftige salte deraf kan i form af farmaceutiske kompositioner administreres til dyr, såsom hunde, katte, heste, får eller lign., eller til
 5 mennesker, både oralt og parenteralt i form af tabletter, kapsler, pulvere, miksturer, eller i form af de sædvanlige sterile opløsninger til injektion.

Fortrinsvis administreres forbindelserne med formelen I oralt i enhedsdoser, såsom tabletter eller kapsler, idet hver dosisenhed indeholder den pågældende aktive forbindelse i form af
 10 den frie base eller et ugiftigt syreadditionssalt deraf i en mængde af fra omkring 0,10 til omkring 100 mg, mest hensigtsmæssigt fra 5 til 50 mg, beregnet som den frie base, idet den totale daglige dosis sædvanligvis varierer fra omkring 1,0 til omkring 500 mg. De nøjagtige enkelt-doser og daglige doser i givne tilfælde vil selvfølgelig blive bestemt efter veletable-
 rede medicinske principper under vejledning af en læge.

15 Ved fremstilling af tabletter eller kapsler blandes den aktive forbindelse oftest med almindelige farmaceutiske hjælpestoffer, såsom majsstivelse, kartoffelstivelse, talkum, magniumstearat, gelatine, mælkesukker, sorbitol, gummiarter og lignende.

20 Typiske eksempler på sammensætning af farmaceutiske kompositioner, der som den aktive bestanddel indeholder 3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol (Forbindelse Nr. 3j) er som følger:

1) Tabletter indeholdende 5 mg af Forbindelse Nr. 3j, beregnet som den frie base :

25

Forbindelse 3j	5 mg
Lactose	18 mg
Kartoffelstivelse	27 mg
Saccharose	58 mg
30 Sorbitol	3 mg
Talkum	5 mg
Gelatine	2 mg
Povidon	1 mg
Magniumstearat	0,5 mg

35

2) Tabletter indeholdende 50 mg Forbindelse 3j, beregnet som den frie base:

5	Forbindelse 3j	50 mg
	Lactose	16 mg
	Kartoffelstivelse	45 mg
	Saccharose	106 mg
	Sorbitol	6 mg
10	Talkum	9 mg
	Gelatine	4 mg
	Povidon	3 mg
	Magniumstearat	0,6 mg

3) Mikstur indeholdende pr. milliliter:

15	Forbindelse 3j	10 mg
	Sorbitol	500 mg
	Tragacant	7 mg
	Glycerol	50 mg
	Methylparaben	1 mg
20	Propylparaben	0.1 mg
	Ethanol	0,005 ml
	Vand	ad 1 ml

4) Injektionsopløsning indeholdende pr. milliliter:

25	Forbindelse 3j	50 mg
	Eddikesyre	17,9 mg
	Sterilt vand	ad 1 ml

5) Injektionsopløsning indeholdende pr. milliliter:

30	Forbindelse 3j	10 mg
	Sorbitol	42,9 mg
	Eddikesyre	0,63 mg
	Natriumhydroxyd	22 mg
35	Sterilt vand	ad 1 ml

Alle andre farmaceutiske hjælpestoffer kan anvendes, forudsat de er forligelige med det aktive stof, og andre blandinger og dosisformer kan være lig dem, der idag anvendes til neuroleptika, analgetika eller antidepressiva.

5 Også kombinationer af forbindelserne med formlen I, og deres ugiftige syre-additionssalte, med andre aktive bestanddele, især andre neuroleptika, thymoleptika, beroligende midler, analgetika eller lign., er omfattet af den foreliggende opfindelse.

10 Som angivet tidligere, vælges syren ved isolation af forbindelsen med formlen I i form af et syreadditionssalt, fortrinsvis således at den indeholder en anion, der er ugiftig og farmakologisk acceptabel, i det mindste i sædvanlige terapeutiske doser. Repræsentative salte, der er omfattet af denne foretrukne gruppe, er hydrochloriderne, hydrobromiderne, sulfaterne, acetaterne, fosfaterne, nitraterne, methansulfonaterne, ethansulfonaterne, lactaterne, citraterne, tartraterne, bitartraterne, pamoaterne og maleaterne af aminerne med formlen I.
15 Andre syrer er ligeledes egnede og kan om ønsket anvendes. F.eks. fumarsyre, benzosyre, ascorbinsyre, ravsyre, salicylsyre, bismethylensalicylsyre, propionsyre, gluconsyre, æblesyre, malonsyre, mandelsyre, kanelisyre, citraconsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itaconsyre, glycolsyre, benzensulfonsyre og sulfaminsyrer kan også anvendes som syreadditionssaltdannende syrer.
20

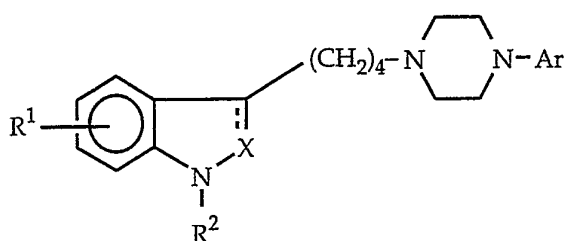
Når det ønskes at isolere en forbindelse ifølge opfindelsen i form af den frie base, kan dette udføres efter en sædvanlig fremgangsmåde, som ved opløsning af det isolerede eller uisolerede salt i vand, behandling med et egnet alkalisk materiale, ekstraktion af den frigjorte frie base med et passende organisk opløsningsmiddel, tørring af ekstraktet og inddampning til tørhed eller ved fraktionaleret destillation til fremkaldelse af isolation af den frie, basiske amin.
25

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan bruges ved en fremgangsmåde til bedring, lindring eller forebyggelse af symptomerne på visse fysiologisk-psykologiske abnormaliteter hos dyr eller mennesker, der involverer neurotransmitteren serotonin,
30 ved administrering af en passende mængde af en forbindelse med formlen I eller et ugiftigt syreadditionssalt deraf, til det levende dyr eller menneske. En passende mængde vil være fra ca. 0,001 mg til ca. 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag, fortrinsvis fra ca. 0,003 mg til ca. 7 mg/kg legemsvægt pr. dag.

PATENTKRAV

5

1. 1,4-Disubstitueret piperazinforbindelse, kendetegnet ved, at den har formen:



10

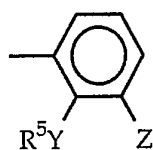
hvor den stiplede linie angiver en eventuel binding, og hvori

X er CH eller N, når den stiplede linie angiver en binding, og X er CH₂, NH eller C=O, når den stiplede linie ikke angiver en binding;

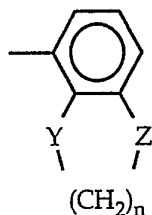
15 R¹ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl eller trifluormethyl;

R² er hydrogen, C₁₋₆ alkyl eller C₂₋₂₁ alkanoyl;

Ar er



eller



20

hvor Y er O eller S; R⁵ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl; Z er H eller en gruppe Y'R⁵', hvori Y' er O, S eller CH₂ og R⁵' er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl; Z' er O, S eller CH₂, og n er 1, 2 eller 3;

25 idet R¹ dog ikke er hydrogen, når den stiplede linie angiver en binding, X er CH, R² er hydrogen, Y er O, R⁵ er methyl og Z er hydrogen;

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereoisomere deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, **kendetegnet ved**, at R¹ er hydrogen, halogen eller trifluormethyl, R² er hydrogen eller methyl, Ar er 2-alkoxyphenyl, 1,4-benzodioxan-5-yl eller 2,3-dihydro-7-benzofuranyl, og X er CH₂, C=O, N eller NH, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereoisomere deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, **kendetegnet ved**, at den er

3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol
 3-[4-[4-(2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol
 5-chlor-3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol
 3-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol
 (+)-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol
 (-)-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol

eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af en af disse forbindelser.

4. Forbindelse ifølge krav 1, **kendetegnet ved**, at den er

3-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-1H-2,3-dihydroindol,
 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

5. Farmaceutisk præparat i enhedsdosisform, **kendetegnet ved**, at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1, 2, 3 eller 4 som aktiv bestanddel, og een eller flere farmaceutiske fortyndingsmidler eller bærere.

6. Farmaceutisk præparat i enhedsdosis ifølge krav 5, **kendetegnet ved**, at den aktive bestanddel foreligger i en mængde fra 0,1 til 100 milligram pr. enhedsdosis.

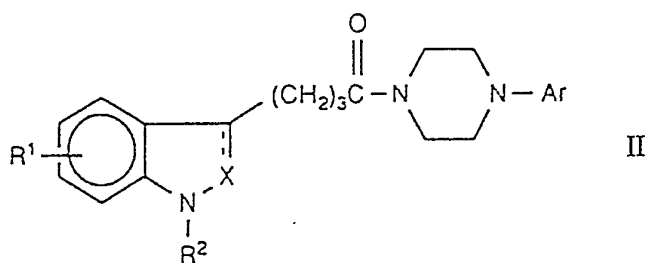
5

7. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den omfatter

a)

10

reduktion af amidcarbonylet i en forbindelse med formlen II:



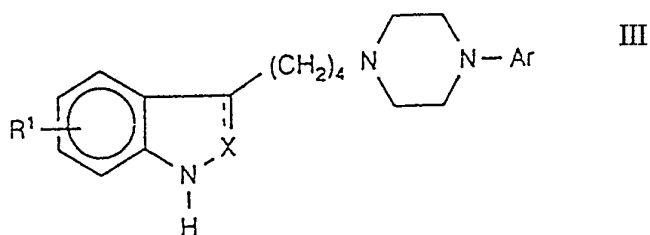
15

hvor R^1 , R^2 , X og Ar er som defineret i krav 1;

20

b)

alkylering eller acylering af en forbindelse med formlen III



25

30

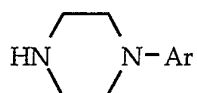
hvor R^1 , X og Ar er som defineret i krav 1,

med et alkyl- eller acylhalogenid med formlen $R^2\text{Hal}$, hvor R^2 er som defineret i krav 1;

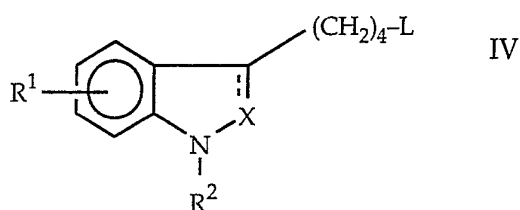
35

5 c)

alkylering af en arylpiperazin



med et alkyleringsmiddel med den følgende formel IV:

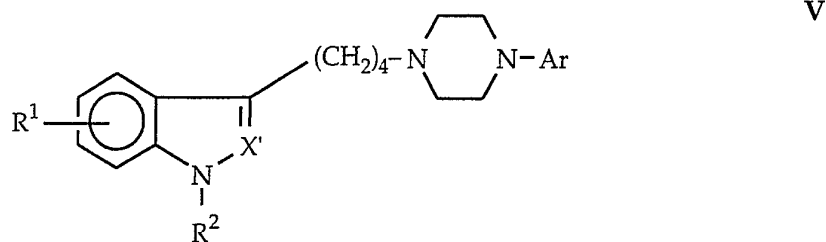


10 hvori Ar, R¹, R² og X er som defineret i krav 1, medens L er en letfraspaltelig gruppe;

d)

reduktion af 2-3-dobbeltbindingen i et indol- eller indazol-derivat med den følgende formel V:

15

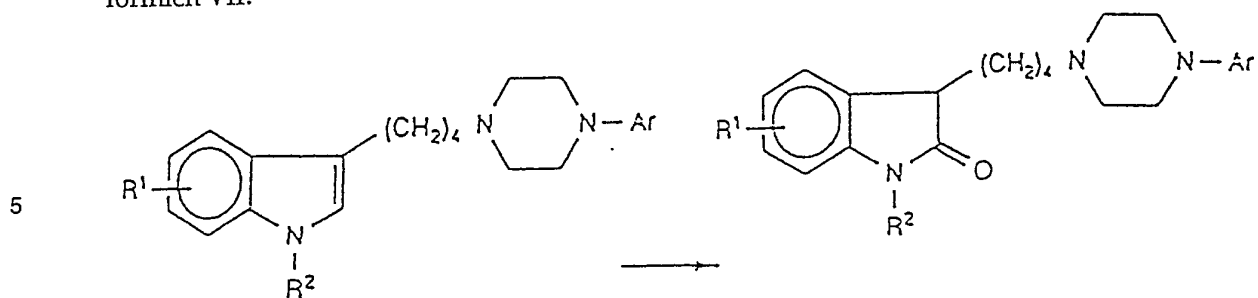


hvor R¹, R² og Ar er som defineret i krav 1, medens X' betyder CH eller N;

e)

20 oxidation af et indol-derivat med den følgende formel VI til et 2-indolon-derivat med

formlen VII:



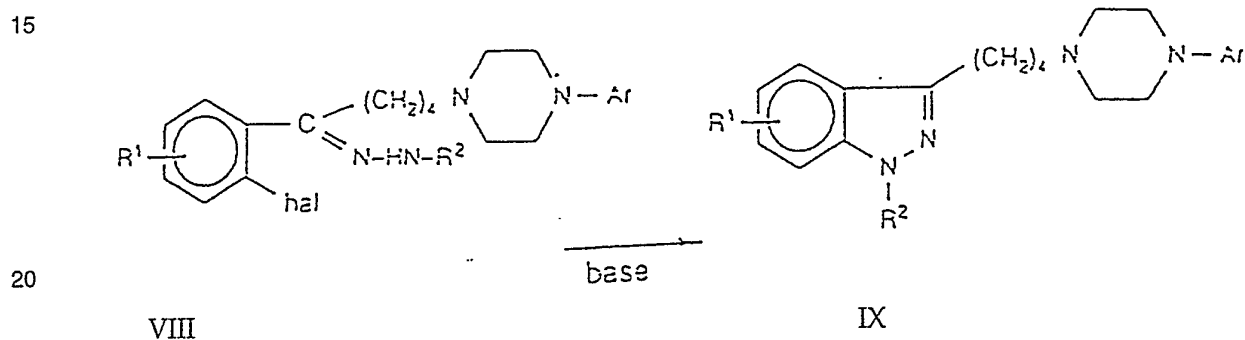
VI

VII

eller

f)

udførelse af en ringslutningsreaktion med hydrazonen VIII til indazol-derivatet IX:



i hvilke formler VI - IX R¹, R² og Ar har de i krav 1 angivne betydninger,

25 hvorefter den dannede forbindelse med formel I isoleres som den frie base, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og om ønsket, adskilles i de enkelte optiske isomere.

30 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, kendetegnet ved, at den fremstillede forbindelse er en forbindelse ifølge krav 3.