



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 09 155 T2 2005.01.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 246 816 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 09 155.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK00/00721**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 984 924.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/049678**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 403/02**

**C07D 403/14, C07D 413/14, C07D 405/14,
C07D 471/04, A61K 31/496, A61K 31/5377,
A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:

188599 30.12.1999 DK

(73) Patentinhaber:

H. Lundbeck A/S, Kobenhavn-Valby, DK

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**RUHLAND, Thomas, DK-2500 Valby, DK;
KROG-JENSEN, Christian, DK-2100 Copenhagen,
DK; ROTTLÄNDER, Mario, DK-2500 Valby, DK;
MIKKELSEN, Gitte, DK-2750 Ballerup, DK;
ANDERSEN, Kim, DK-2830 Virum, DK; MOLTZEN,
Knud, Ejner, DK-2820 Gentofte, DK**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE PHENYL-PIPERAZIN-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Substituierte Phenyl-piperazin-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenyl-piperazin-Derivate, die wirksam an den 5-HT_{1A}-Rezeptor binden, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung zur Behandlung bestimmter psychiatrischer und neurologischer Störungen. Viele der Verbindungen der Erfindung sind ebenfalls wirksame Serotoninwiederaufnahmehemmer und/oder D₃/D₄-Liganden und werden daher als besonders nützlich zur Behandlung von Depression und Psychose erachtet.

Stand der Technik

[0002] Klinische und pharmakologische Studien haben gezeigt, daß 5-HT_{1A}-Agonisten und Partialagonisten nützlich in der Behandlung einer Reihe von affektiven Störungen sind, wie allgemeine Angststörung, Panikstörung, Zwangsstörung, Depression und Aggression.

[0003] Es wurde ebenfalls berichtet, daß 5-HT_{1A}-Liganden nützlich in der Behandlung von Ischämie sein können.

[0004] Eine Übersicht über 5-HT_{1A}-Antagonisten und vorgeschlagene potentielle therapeutische Ziele für die Antagonisten auf Basis von vorklinischen und klinischen Daten wird von Schechter et al. dargestellt, Serotonin, 1997, Bd. 2, Ausgabe 7. Es wird angegeben, daß 5-HT_{1A}-Antagonisten nützlich in der Behandlung von Schizophrenie, Altersdemenz, mit Alzheimer-Krankheit verbundener Demenz und in Kombination mit SSRI-Antidepressiva ebenfalls nützlich in der Behandlung von Depression sein können.

[0005] 5-HT-Wiederaufnahmehemmer sind allgemein bekannte Antidepressiva und nützlich zur Behandlung von Panikstörungen und Sozialphobie.

[0006] Die Wirkung der kombinierten Verabreichung einer Verbindung, die die Serotoninwiederaufnahme hemmt, und eines 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten wurde in mehreren Untersuchungen ausgewertet (Innis, R.B. et al., Eur. J. Pharmacol., 1987, 143, S. 195–204 und Gartside, S.E., Br. J. Pharmacol. 1995, 115, S. 1064–1070, Blier, P. et al., Trends Pharmacol. Sci. 1994, 15, 220). In diesen Untersuchungen wurde festgestellt, daß kombinierte 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten und Serotoninwiederaufnahmehemmer ein schnelleres Einsetzen der therapeutischen Wirkung erzeugen würden.

[0007] Dopamin D₄-Rezeptoren gehören zur Dopamin D₂-Unterfamilie von Rezeptoren, die als verantwortlich für die antipsychotischen Wirkungen von Neuroleptika betrachtet wird. Die Nebenwirkungen von Neuroleptika, die primär ihre Wirkung über einen Antagonismus von D₂-Rezeptoren ausüben, sind dafür bekannt, daß sie auf einen D₂-Rezeptorantagonismus in den striären Regionen der Hirns zurückzuführen sind. Jedoch befinden sich Dopamin D₄-Rezeptoren primär in anderen Bereichen des Hirns als im Striatum, was nahelegt, daß Antagonisten des Dopamin D₄-Rezeptors extrapyramidale Nebenwirkungen fehlen werden. Dies wird durch das Antipsychotikum Clozapin veranschaulicht, das eine höhere Affinität für D₄- als für D₂-Rezeptoren ausübt, und dem extrapyramidale Nebenwirkungen fehlen (Van Tol et al., Nature 1991, 350, 610; Hadley, Medicinal Research Reviews 1996, 16, 507–526 und Sanner, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 383–393).

[0008] Es wurde gezeigt, daß eine Anzahl von D₄-Liganden, die als selektive D₄-Rezeptorantagonisten postuliert wurden (L-745,879 und U-101958), antipsychotisches Potential besitzen (Mansbach et al., Psychopharmacology 1998, 135, 194–200). Jedoch wurde kürzlich berichtet, daß diese Verbindungen partielle D₄-Rezeptorantagonisten in verschiedenen in-vitro-Wirksamkeitstests sind (Gazi et al., Br. J. Pharmacol. 1998, 124, 889–896 und Gazi et al., Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613–620). Außerdem wurde gezeigt, daß Clozapin, das ein wirksames Antipsychotikum ist, ein stummer Antagonist ist (Gazi et al., Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613–620).

[0009] Entsprechend können D₄-Liganden, die partielle D₄-Rezeptoragonisten oder -antagonisten sind, vorteilhafte Wirkungen gegen Psychosen aufweisen.

[0010] Dopamin D₄-Antagonisten können ebenfalls nützlich zur Behandlung von kognitiven Defiziten sein (Jentsch et al., Psychopharmacology 1999, 142, 78–84).

[0011] Es wurde ebenfalls nahegelegt, daß Dopamin D₄-Antagonisten nützlich zur Reduzierung von Dyskin-

äsie sein können, die als Ergebnis der Behandlung von Parkinson-Krankheit mit L-Dopa auftritt (Tahar et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 399, 183–186).

[0012] Dopamin D₃-Rezeptoren gehören ebenfalls zur Dopamin D₂-Unterfamilie von Rezeptoren, und sie finden sich vorzugsweise in den limbischen Regionen des Hirns (Sokoloff et al., Nature, 1990, 347, 146–151), wie im Nucleus accumbens, wo die Dopamin-Rezeptorblockade mit einer antipsychotischen Aktivität in Verbindung gebracht wurde (Willner, Int. Clinical Psychopharmacology 1997, 12, 297–308). Außerdem wurde eine Erhöhung der Spiegel von D₃-Rezeptoren im limbischen Teil von schizophrenen Gehirnen berichtet (Gurevich et al., Arch. Gen. Psychiatry 1997, 54, 225–32). Deshalb können D₃-Rezeptorantagonisten das Potential für eine effektive antipsychotische Therapie bieten, die frei von den extrapyramidalen Nebenwirkungen der klassischen Antipsychotika sind, die ihre Wirkung primär durch Blockade von D₂-Rezeptoren ausüben (Shafer et al., Psychopharmacology 1998, 135, 1–16; Schwartz et al., Brain Research Reviews 2000, 31, 277–287).

[0013] Außerdem führt die D₃-Rezeptorblockade zu einer schwachen Stimulierung des präfrontalen Cortex (Merchant et al., Cerebral Cortex 1996, 6, 561–570), was nützlich gegen negative Symptome und kognitive Defizite sein könnte, die mit Schizophrenie verbunden sind. Zusätzlich können Dopamin D₃-Antagonisten D₂-Antagonisten-induzierte extrapyramidale Nebenwirkungen umkehren (Millan et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 321, R⁷–R⁹) und verursachen keine Veränderung im Prolactin (Reavill et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 294, 1154–1165). Entsprechend könnten D₃-antagonistische Eigenschaften eines Antipsychotikums die negativen Symptome und kognitiven Defizite reduzieren und zu einem verbesserten Nebenwirkungsprofil in bezug auf extrapyramidale Nebenwirkungen und hormonale Veränderungen führen.

[0014] Dopamin D₃-Agonisten wurden ebenfalls als relevant in der Behandlung von Schizophrenie erachtet (Wustow et al., Current Pharmaceutical Design, 1997, 3, 391–404).

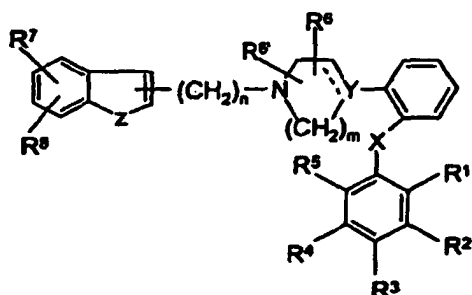
[0015] Entsprechend wird angenommen, daß Mittel, die auf den 5-HT_{1A}-Rezeptor wirken, sowohl Agonisten als auch Antagonisten, von potentielltem Nutzen in der Therapie von psychiatrischen und neurologischen Störungen und somit hochherwünscht sind. Außerdem können Antagonisten, die gleichzeitig eine wirksame Serotoninwiederaufnahme-Inhibierungsaktivität und/oder D₄- und/oder D₃-Aktivität aufweisen, besonders nützlich zur Behandlung verschiedener psychiatrischer und neurologischer Krankheiten sein.

[0016] Mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung strukturell ähnliche Verbindungen wurden zuvor beschrieben. Thiophen-Derivate werden in WO 99/02516 als Liganden für den 5-HT_{1A}-Rezeptor beschrieben. WO 97/26252 beschreibt Piperazinylderivate als Insektizide. WO 95/14004 beschreibt substituierte Alkylamino-indol-Derivate als 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Derivate.

[0017] Es wurde jetzt gefunden, daß Verbindungen einer bestimmten Klasse von Phenyl-piperazin-Derivaten an den 5-HT_{1A}-Rezeptor mit hohen Affinitäten binden. Außerdem wurde festgestellt, daß viele dieser Verbindungen andere höchst vorteilhafte Eigenschaften besitzen, wie z.B. eine wirksame Serotoninwiederaufnahme-Inhibierungsaktivität und/oder Affinität für den D₄- und/oder D₃-Rezeptor.

Zusammenfassung der Erfindung

[0018] Entsprechend betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin Z NH, NR^{'''}, O oder S darstellt; R^{'''} Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellt;

R⁷ und R⁸ unabhängig Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, CN, CF₃ oder C₁₋₆-Alkoxy darstellen; oder R⁷ und R⁸ zusammen einen an den Benzol-Ring kondensierten 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Ring bilden;

Y N, C oder CH darstellt;

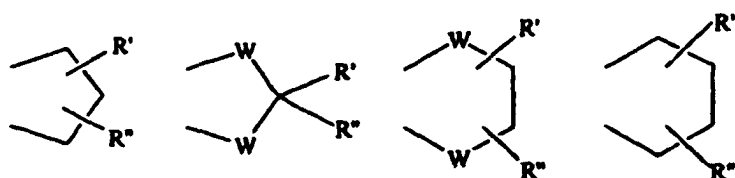
die gestrichelte Linie eine optionale Bindung darstellt;

R^6 und R^6 H oder C_{1-6} -Alkyl darstellen;

X -O- oder -S- darstellt; n 2, 3, 4 oder 5 ist;

m 2 oder 3 ist;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-8} -Cycloalkoxy, C_{1-6} -Alkylsulfanyl, Acyl und NR^9R^{10} besteht, worin R^9 und R^{10} unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl darstellen; oder R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 1-Morpholinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Homopiperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-Homopiperazinyl-, 1-Imidazolyl-, 1-Pyrrolyl- oder Pyrazolyl-Ring bilden, von denen alle weiter mit C_{1-6} -Alkyl substituiert sein können; oder zwei benachbarte Substituenten aus R^1 – R^5 zusammen einen an den Phenyl-Ring kondensierten Ring bilden, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus



besteht, worin W O oder S ist und R' und R'' Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind.

[0019] Die Verbindungen der Erfindung besitzen Affinität für den 5-HT_{1A}-Rezeptor. Entsprechend sieht die Erfindung vor:

Eine Verbindung wie oben als Medikament.

[0020] Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die wenigstens eine Verbindung der Formel (I) wie oben definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon oder einen Prodrug davon in einer therapeutisch wirksamen Menge und in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Verdünnungsmitteln umfaßt.

[0021] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie oben definiert oder eines Säureadditionssalzes oder Prodrugs davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung der oben genannten Störungen bereit.

[0022] Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten und Störungen in Menschen bereit, die durch Abnormalitäten im Serotoninsystem des zentralen Nervensystems verursacht werden, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) wie oben.

[0023] Die Verbindungen der Erfindung werden als nützlich zur Behandlung von affektiven Störungen, wie Depression, allgemeine Angststörung, Panikstörung, Zwangsstörungen, Sozialphobie, Eßstörung, Impulskontrollstörungen, Alkoholmißbrauch und Aggression, Psychose und neurologischen Störungen, wie Ischämie und Altersdemenz, erachtet.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0024] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin Z NH ist und das resultierende Indol in Position 3 gebunden ist;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin R^7 und R^8 unabhängig aus Wasserstoff, Halogen und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind oder R^7 und R^8 zusammen einen kondensierten Pyridyl-Ring bilden;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin n 2, 3 oder 4 ist;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin m 2 ist;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin R^6 und R^6 beide Wasserstoff sind;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin Y N ist;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig aus Wasserstoff, Alkoxy und NR^3R^4 ausgewählt sind, worin R^3 und R^4 unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellen; oder R^3 und R^4 zusammen 1-Morpholino bilden; oder zwei benachbarte Vertreter aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 zusammen einen kondensierten Ring bilden, der aus -O-CH₂-O-,

-O-CH₂-CH₂-O- oder -CH₂-CH₂-CH₂- besteht;

eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) wie oben, worin ein oder zwei Vertreter aus R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ nicht Wasserstoff sind;

die am meisten bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung gemäß Formel (2) wie oben, wobei die Verbindung eine der folgenden ist:

1-{1-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[1-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-{1-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[1-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin; 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Ethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Diethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-dimethyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin.

[0025] Einige der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können als optische Isomere davon existieren, und solche optischen Isomere sind ebenfalls von der Erfindung umfaßt.

[0026] Der Begriff C₁₋₆-Alkyl bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-Gruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-propyl und 2-Methyl-1-propyl.

[0027] In ähnlicher Weise bezeichnen C₂₋₆-Alkenyl bzw. C₂₋₆-Alkynyl solche Gruppen mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, und die Gruppen besitzen wenigstens eine Doppelbindung bzw. Dreifachbindung.

[0028] Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0029] Der Begriff C₃₋₈-Cycloalkyl bezeichnet einen monocyclischen oder bicyclischen Carbocyclus mit 3 bis 8 C-Atomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Bevorzugte Ausführungsformen sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0030] Die Begriffe C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfanyl und C₃₋₈-Cycloalkoxy bezeichnen solche Gruppe, in denen die Alkyl-Gruppe C₁₋₆-Alkyl wie oben definiert ist.

[0031] Acyl bedeutet CHO und -CO-Alkyl, worin die Alkyl-Gruppe C₁₋₆-Alkyl wie oben definiert ist.

[0032] 5- oder 6-gliedrige Ringe, die Aryl oder Heteroaryl sind, bezeichnen Gruppen wie Phenyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl und Thienyl. Exemplarisch für organische Säureadditionssalze gemäß der Erfindung sind diejenigen mit Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Bis-methylensalicylsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Citraconsäure, Asparaginsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Itaconsäure, Glykolsäure, p-Aminobenzoesäure, Glutaminsäure, Benzolsulfonsäure und Theopyllinessigsäure sowie die 8-Halogentheophylline, z.B. 8-Bromtheophyllin. Exemplarisch für anorganische Säureadditionssalze gemäß der Erfindung sind diejenigen mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure. Die Säureadditionssalze der Erfindung sind bevorzugt pharmazeutisch akzeptable Salze, die mit nicht-toxischen Säuren gebildet werden.

[0033] Außerdem können die Verbindungen dieser Erfindung in unsolvatisierten sowie solvatisierten Formen mit pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmitteln wie Wasser, Ethanol und dgl. existieren. Allgemein werden die solvatisierten Formen als äquivalent mit den unsolvatisierten Formen für die Zwecke dieser Erfindung betrachtet.

[0034] Einige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten chirale Zentren, und solche Verbindungen existieren in Form von Isomeren (z.B. Enantiomeren). Die Erfindung schließt alle solche Isomere und beliebige Mischungen daraus ein, einschließlich racemischer Mischungen.

[0035] Racemische Formen können in die optischen Antipoden durch bekannte Verfahren aufgetrennt werden, z.B. durch Trennung der diastereomeren Salze davon mit einer optisch aktiven Säure und durch Freisetzung der optisch aktiven Amin-Verbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zur Auftrennung von Racematen in die optischen Antipoden beruht auf der Chromatographie an einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können so in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden.

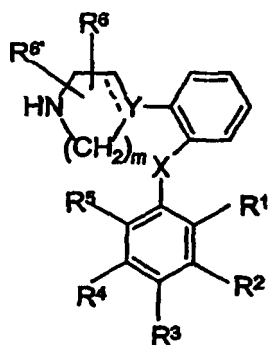
trennt werden, z.B. durch fraktionierte Kristallisation von z.B. d- oder l-Salzen (Tartrate, Mandelate oder Kampfersulfonat). Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls durch die Bildung diastereomerer Derivate aufgetrennt werden.

[0036] Zusätzliche Verfahren für die Auftrennung optischer Isomere, die den Fachleuten bekannt sind, können verwendet werden. Solche Verfahren schließen diejenigen ein, die von J. Jaques, A. Collet und S. Wilen erörtert werden in "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

[0037] Optisch aktive Verbindungen können auch aus optisch aktiven Ausgangsstoffen hergestellt werden.

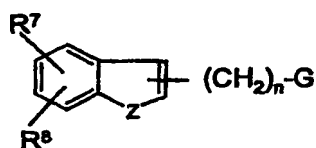
[0038] Die Verbindungen der Erfindung können durch eines der folgenden Verfahren hergestellt werden, umfassend:

a) Umsetzen eines sekundären Amins der Formel



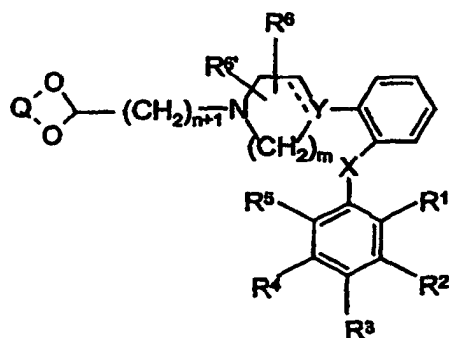
III

worin R^1 – R^6 , X, Y und m wie oben definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel:



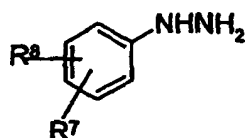
worin R^7 , R^8 , Z und n wie oben definiert sind und G eine geeignete Abgangsgruppe ist, wie z.B. Halogen, Mesylat oder Tosylat;

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel:



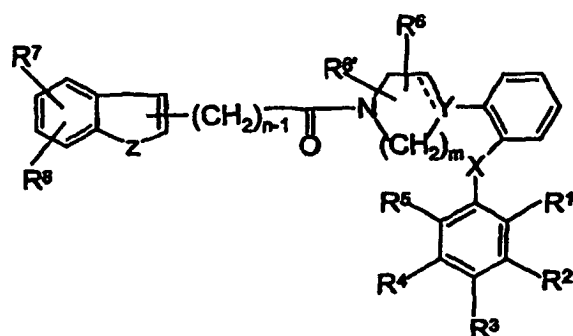
IV

worin R^1 – R^6 , X, Y, n und m wie oben definiert sind und $Q(OH)_2$ ein Diol ist, wie z.B. substituiertes Ethylenglykol oder Propylenglykol, oder ein Polymer-gebundenes Diol; mit einem Hydrazin der Formel:



V

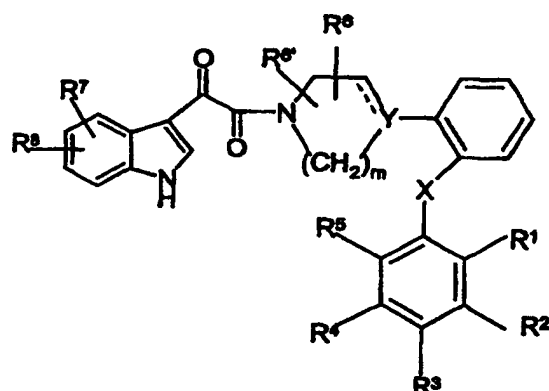
c) Reduzieren eines Amids der Formel:



VI

worin Z, R¹–R⁸, X, Y, n und m wie oben definiert sind;

d) Reduzieren einer Verbindung der Formel:

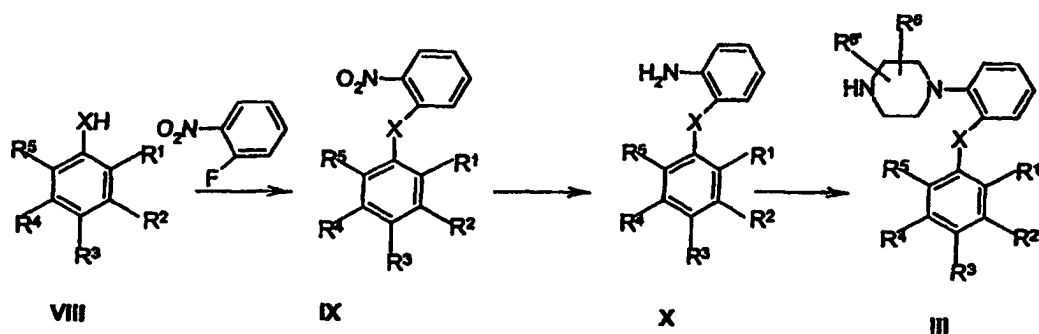


VII

worin R¹–R⁸, Y, X und m wie oben definiert sind.

[0039] Die Alkylierungen gemäß Verfahren a werden allgemein durch Sieden der Reaktanden im Rückfluß oder durch Erwärmen auf eine feste Temperatur in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Aceton, Acetonitril, Methylisobutylketon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethanol, 2-Propanol, Ethylacetat, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder 1-Methyl-2-pyrrolidinon, in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triethylamin oder Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls einer katalytischen Menge Kaliumiodid durchgeführt.

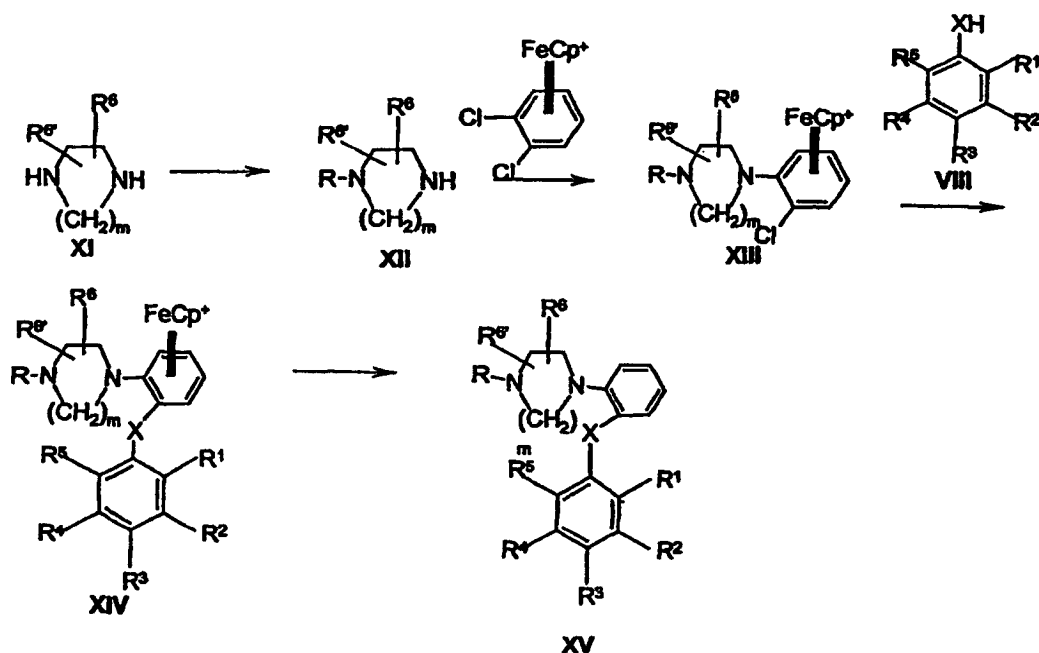
1)



[0040] Sekundäre Amine der Formel (III) werden durch die oben umrissene Reaktionssequenz hergestellt. 2-Fluornitrobenzol wird mit einem Nukleophil der Formel (VIII) in einem aprotischen Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid unter Verwendung organischer oder anorganischer Basen bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Nach Reduktion der intermediären Nitro-Verbindung (IX) unter Verwendung von Standardbedingungen, wie z.B. Palladium-katalysierte Hydrierung oder mit Eisen in sauren Lösungsmitteln, wurde das Anilin-Derivat (X) zum gewünschten sekundären Amin der Formel (III) umgewandelt. Die Piperazin-Bildung wurde entweder durch Reaktion mit Bis(2-chlorethyl)amin-hydrochlorid bei erhöhter Temperatur oder in einer Mehrstufensyn-

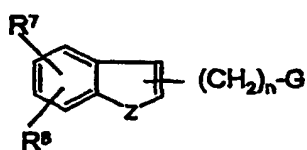
these gemäß veröffentlichten Verfahren durchgeführt (Kruse et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1988, 107, 303–309).

2)



[0041] Alternativ werden sekundäre Amine der Formel (III) unter Verwendung der monosubstituierten cyclischen Diamine der Formel (XII) als Schlüsselzwischenstufe hergestellt. Der Substituent R ist eine angemessene Schutzgruppe, wie z.B. eine Ethoxy-, Methoxy- oder 2-Methyl-2-propyloxycarbonyl-Gruppe oder eine Benzyl-Gruppe, oder ein geeigneter fester Träger wie ein Merrifield-Harz oder eine Feststoff-geträngte Carbamat-Gruppe, wie z.B. der Carbamatlinker auf Wang-Harz-Basis (Zaragoza, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8677–8678). Die monosubstituierten cyclischen Diamine der Formel (XII) werden aus handelsüblichen Ausgangsstoffen oder durch Verfahren hergestellt, die für den fachlich versierten Chemiker naheliegend sind. Die monosubstituierten cyclischen Diamine der Formel (XII) werden mit η^6 -1,2-Dichlorbenzol- η^5 -cyclopentadienyleisen(II)-hexafluorophosphat bei erhöhter Temperatur in einem aprotischen Lösungsmittel wie trockenem Tetrahydrofuran unter Verwendung einer angemessenen Base wie Kaliumcarbonat umgesetzt. η^6 -1,2-Dichlorbenzol- η^5 -cyclopentadienyleisen(II)-hexafluorophosphat wird in Analogie zu Literaturverfahren hergestellt (Pearson und Gelormani, J. Org. Chem. 1994, 59, 4561–4570). Das so gebildete Monochlor-Derivat der Formel (XIII) wird anschließend mit einem Nukleophil der Formel (VIII) in einem aprotischen Lösungsmittel wie trockenem Tetrahydrofuran entweder durch Verwendung einer angemessenen Base wie Kaliumcarbonat oder durch Entschütten des Nukleophils der Formel (VIII) unter Verwendung einer Base wie Natriumhydrid vor der Reaktion umgesetzt. Entkomplexierung, durchgeführt gemäß Literaturverfahren (Pearson et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 1297–1305), gefolgt von Entschütten durch dem fachmännischen Chemiker naheliegende Verfahren oder Spaltung vom festen Träger gemäß Literaturverfahren (Zaragoza, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8677–8678 und Conti et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2915–2918) lieferte die gewünschten sekundären Amine der Formel (III), entsprechend den sekundären Aminen der Formel (XV), R=H. Nukleophile der Formel (VIII) sind kommerziell erhältlich oder werden durch dem fachlich versierten Chemiker naheliegende Verfahren oder gemäß Literaturverfahren hergestellt (Guillaumet und Hretani, J. Heterocyclic Chem., 26, 193–196, 1989).

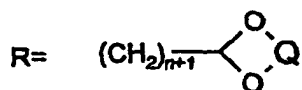
[0042] Die Alkylierungsmittel der Formel:



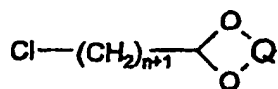
werden gemäß Literaturverfahren (J. Med. Chem. 1983, 26, 1470–1477, Brodfuehrer et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 9192–9202, Anelli et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 2559–2562, Brodfuehrer et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 9192–9202) oder durch dem fachlich versierten Chemiker naheliegende Verfahren hergestellt.

[0043] Die Indolbildung gemäß Verfahren b wird durch Reaktion von Acetalen der Formel (IV) mit Arylhya-

zinen der Formel (V) durchgeführt, was zu den entsprechenden Hydrazonen führt, die anschließend zu Indolen mittels der Fischer-Indol-Synthese umgewandelt werden. Die Synthesesequenz wird bevorzugt als Eintopfverfahren unter Verwendung von Lewis-Säure-Katalysatoren, bevorzugt Zinkchlorid oder Bortrifluorid, oder Protonensäuren, bevorzugt Schwefelsäure oder Phosphorsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Essigsäure oder Ethanol bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Acetale der Formel (IV) werden durch die oben umrissene Reaktionssequenz 2) unter Verwendung von mono-substituierten cyclischen Diaminen der Formel (XII) mit



als Schlüsselzwischenstufen hergestellt. Die Schlüsselzwischenstufen der Formel (XII) werden durch Alkylierung von cyclischen Diaminen der Formel (XI) mit Acetalen der Formel:



XVI

unter Verwendung der oben für Verfahren a beschriebenen Bedingungen hergestellt. Polymergebundene Acetale der Formel (XVI) werden durch Reaktion von Aldehyden der Formel $\text{G} - (\text{CH}_2)_{n+1} - \text{CHO}$ mit handelsüblichem 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methoxymethylpolystyrol in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator bei erhöhter Temperatur hergestellt. 4-Chlorbutanal, 5-Chlorpentanal und 6-Chlorhexanal wurden in Analogie zum von Normant et al. beschriebenen Verfahren hergestellt, Tetrahedron 1994, 50 (40), 11665.

[0044] Die Reduktionen gemäß Verfahren c und d werden allgemein durch Verwendung von LiAlH_4 , AlH_3 oder Diboran in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diethylether bei Raumtemperatur oder bei geringfügig erhöhter Temperatur durchgeführt. Die Amide der Formel (VI) werden aus sekundären Aminen der Formel (III) und substituierten Indol-3-ylalkylcarbonsäuren oder -carbonsäurechloriden durch dem fachlich versierten Chemiker naheliegende Verfahren hergestellt. Die Amide der Formel (VII) werden aus 3-unsubstituierten Indolen und sekundären Aminen der Formel (III) gemäß mehrstufigen Literaturverfahren hergestellt (Nichols et al., Synthesis 1999, 6, 935–938 und Speeter und Anthony, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6208–6210).

Beispiele

[0045] Alle Reaktionen wurden unter einem positiven Stickstoffdruck durchgeführt. Schmelzpunkte wurden an einer Vorrichtung Büchi SMP-20 bestimmt und sind unkorrigiert. Analytische LC-MS-Daten wurden an einem PE Sciex API 150EX-Instrument erhalten, das mit einer IonSpray-Quelle und einem Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC-System ausgerüstet war. Die LC-Bedingungen ($50 \times 4,6$ mm YMC ODS-A mit $5 \mu\text{m}$ Teilchengröße) waren eine Elution mit linearem Gradienten mit Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (90:10:0,05) zu Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (10:90:0,03) in 7 min mit 2 ml/min. Für die Verbindungen 3c, 3e, 3f und 3l waren die LC-Bedingungen (Waters Symmetry, $30 \times 4,6$ mm, Cl8, $3,5 \mu\text{m}$ Teilchengröße) eine Elution mit linearem Gradienten mit Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (90:10:0,05) zu Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (10:90:0,03) in 4 min mit 2 ml/min. Reinheit wurde durch Integration der UV-Spur (254 nm) bestimmt. Die Retentionszeiten R_t sind in Minuten ausgedrückt. Präparative LC-MS-Trennung wurde am gleichen Instrument durchgeführt. Die LC-Bedingungen (50×20 mm YMC ODS-A mit $5 \mu\text{m}$ Teilchengröße) waren eine Elution mit linearem Gradienten mit Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (80:20:0,05) zu Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure (10:90:0,03) in 7 min mit 22,7 ml/min. Die Fraktionssammlung wurde durch "Split-Flow"-MS-Detektion durchgeführt. ^1H -NMR-Spektren wurden bei 500,13 MHz an einem Bruker Avance DRX500-Instrument oder bei 250,13 MHz an einem Bruker AC 250-Instrument aufgezeichnet. Deuteriertes Chloroform (99,8% D) oder Dimethylsulfoxid (99,9% D) wurden als Lösungsmittel verwendet. TMS wurde als interner Referenzstandard verwendet. Werte der chemischen Verschiebung sind in ppm ausgedrückt. Die folgenden Abkürzungen werden für die Multiplizität der NMR-Signale verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, h = Heptett, dd = Dublett von Dubletts, dt = Dublett von Triplets, dq = Dublett von Quartetts, tt = Triplett von Triplets, m = Multiplett und b = breites Singulett. NMR-Signale, die sauren Protonen entsprechen, sind allgemein ausgelassen. Der Wassergehalt in kristallinen Verbindungen wurde durch Karl-Fischer-Titration bestimmt. Standard-Aufarbeitsverfahren bezeichnen die Extraktion mit dem angegebenen organischen Lösungsmittel aus geeigneten wässrigen Lösungen, Trocknen der kombinierten organischen Extrakte (wasserfrei).

es MgSO_4 oder Na_2SO_4), Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel vom Typ Kieselgel 60, 230–400 mesh ASTM verwendet. Zur Ionenaustauschchromatographie wurde das folgende Material verwendet: SCX-Säulen (1 g) von Varian Mega Bond Elut®, Chrompack Kat. Nr. 220776. Vor der Verwendung wurden die SCX-Säulen mit einer 10%igen Lösung von Essigsäure in Methanol (3 ml) vorkonditioniert. Zur Umkehrphasenchromatographie wurde das folgende Material verwendet: C-18-Säulen (1 g) von Varian Mega Bond Elut®, Chrompack Kat. Nr. 220508. Vor der Verwendung wurden die C-18-Säulen mit Methanol (3 ml) und Wasser (3 ml) vorkonditioniert. Zum Entkomplexieren durch Bestrahlung wurde eine UV-Lichtquelle (300 W) von Philipps verwendet.

Beispiel 1

1-[2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin, Oxalat (1a)

[0046] 1-Chlor-2-nitrobenzol (15,0 g), 3-(Dimethylamino)phenol (13,0 g) und Kaliumhydroxid (11,8 g) wurden in N,N-Dimethylformamid (350 ml) gelöst und für 18 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktion wurde dann abgekühlt und in Wasser gegossen und durch ein Standardverfahren unter Verwendung von Ethylacetat aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (Heptan: Ethylacetat: Triethylamin/80:10:10) gereinigt. Die reine Zwischenstufe wurde in einer Mischung aus Ethanol (200 ml) und Essigsäure (20 ml) gelöst. Nach Zugabe von Pd/C (5%, 4,5 g) wurde die Reaktionsmischung unter einer Wasserstoffatmosphäre (3 bar) für 3 h geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und nach Neutralisation durch ein Standardverfahren unter Verwendung von Ethylacetat aufgearbeitet, was das reine Anilin (11,2 g) lieferte. Die rohe Anilin, Bis-(2-chlorethyl)amin-hydrochlorid (8,6 g) und Chlorbenzol (200 ml) wurden unter Rückfluß für 48 h gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die flüchtigen Lösungsmittel im Vakuum zum Erhalt des rohen 1-[[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]piperazins (18,6 g) verdampft. Eine Lösung aus dem rohen Piperazin, Di-tert-butylcarbonat (32 g) und Kaliumcarbonat (68 g) in Tetrahydrofuran:Wasser/1:1 wurde für 18 h auf 50°C erwärmt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden durch ein Standardverfahren gefolgt von Reinigung durch Kieselgelchromatographie (Heptan:Ethylacetat/8:2) aufgearbeitet, was reines BOC-geschütztes 1-[[3-Dimethyl]phenoxy]phenyl]piperazin (9,4 g) lieferte. Eine Lösung aus dem BOC-Derivat in einer Mischung aus trockenem THF (30 ml) und Trifluoressigsäure (30 ml) wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die flüchtigen Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft, und Ethylacetat und 1N wäßriges Natriumhydroxid wurden hinzugegeben. Die organische Phase wurde aufgefangen und durch ein Standardverfahren aufgearbeitet, um 1-[[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]piperazin (6,0 g) zu ergeben. Eine Mischung aus einem Teil des reinen Piperazins (1,37 g), 3-(2-Bromethyl)-1H-indol (1,0 g), Kaliumcarbonat (2,2 g), Kaliumiodid (katalytisch) und Methylisobutylketon wurde unter Rückfluß für 24 h gekocht. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und die flüchtigen Lösungsmittel im Vakuum unter Erhalt eines Öls verdampft, das durch Kieselgelchromatographie (Heptan:Ethylacetat:Triethylamin/26:70:4) unter Erhalt der Titelverbindung als Öl gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ihr Oxalat aus Aceton kristallisiert (1,27 g). Smp. 210–206°C.

$^1\text{H-NMR}$ /250 MHz (DMSO-d_6): 2,85 (s, 6H); 3,00–3,35 (m, 12H); 6,15 (d, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,95–7,15 (m, 6H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,90 (s, 1H).

MS (m/z): 441 (MH⁺), 144.

Analyse

Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: C, 67,89; H, 6,47; N, 10,56.

Gefunden: C, 67,34; H, 6,59; N, 10,30.

[0047] Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung des gleichen allgemeinen Verfahrens hergestellt:

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin, Oxalat (1b).

Smp. 221–228°C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): 3,00–3,35 (m, 12H); 6,00 (s, 2H); 6,40 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,80–6,90 (m, 2H); 6,95–7,15 (m, 5H); 7,20 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,90 (s, 1H).

MS (m/z): 443 (MH⁺), 311, 131.

Analyse

Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65,10; H, 5,54; N, 7,86.

Gefunden: C, 64,86; H, 5,55; N, 7,60.

Beispiel 2

1-[2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2a)

[0048] Zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (8,0 g) in Tetrahydrofuran (500 ml) wurde eine Lösung aus 3-Indolpropionsäure (20 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 5°C abgekühlt. Nach aufeinanderfolgender Zugabe von Wasser (16 ml), 15%igem wässrigem Natriumhydroxid (8,0 ml) und Wasser (40 ml) wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und filtriert. Verdampfen der flüchtigen Lösungsmittel ergab reines 3-(1H-Indol-3-yl)propanol (19,1 g) als Öl. 3-(1H-Indol-3-yl)propanol (18,6 g) und Kohlenstofftetrabromid (42,1 g) wurden in Acetonitril (1 l) gelöst und auf 0°C abgekühlt, und Triphenylphosphin (30,7 g) wurde in kleinen Portionen hinzugegeben. Die Reaktion wurde für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt, die flüchtigen Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das verbleibende Öl durch Kieselgelchromatographie (Heptan:Ethylacetat/2:1) unter Erhalt von 3-(3-Brompropyl)-1H-indol gereinigt (25,6 g). Diese Zwischenstufe wurde an die Piperazin-Einheiten unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens gekuppelt, um die Titelverbindung als isolierten amorphen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 1,80 (q, 2H); 2,25–2,40 (m, 6H); 2,65 (t, 2H); 2,85 (s, 6H); 3,05 (m, 4H); 6,10 (dd, 1H); 6,30 (t, 1H); 6,45 (dd, 1H); 6,80–7,10 (m, 8H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 10,70 (b, 1H); MS (m/z): 455 (MH⁺), 295, 239, 201, 130.

[0049] Die folgenden Verbindungen wurden analog hergestellt:

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin, Oxalat (2b).

Smp. 156–162°C.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 1,80 (q, 2H); 2,25–2,40 (m, 6H); 2,70 (t, 2H); 3,05 (m, 4H); 6,00 (s, 2H); 6,35 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,90–7,15 (m, 6H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 10,75 (s, 1H).

MS (m/z): 456 (MH⁺), 297, 201, 130.

Analyse

Berechnet für C₂₈H₂₉N₃O₃: C, 73,81; H, 6,43; N, 9,23.

Gefunden: C, 73,28; H, 6,45; N, 9,00.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin, Dihydrochlorid (2c).

Smp.: 165°C (Zersetzung).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 2,08 (m, 2H); 2,73 (t, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,15 (t, 4H); 3,55 (t, 4H); 6,00 (s, 2H); 6,40 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,55 (dd, 1H); 10,45 (s, 1H); 11,00 (s, 1H).

MS (m/z): 490 (MH⁺).

Analyse

Berechnet für C₂₈H₃₀Cl₃N₃O₃: C, 59,73; H, 5,38; N, 7,47.

Gefunden: C, 59,13; H, 5,36; N, 7,26.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin, Dihydrochlorid (2d).

Smp.: 183–189°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,12 (m, 2H); 2,73 (t, 2H); 3,05–3,25 (m, 6H); 3,55 (d, 2H); 3,65 (d, 2H); 3,75 (s, 3H); 6,53 (m, 1H); 6,88–7,20 (m, 9H); 7,27–7,40 (m, 3H); 11,05 (s, 2H).

MS (m/z): 460 (MH⁺).

Analyse

Berechnet für C₂₈H₃₂Cl₂FN₃O₂: C, 63,16; H, 6,06; N, 7,89.

Gefunden: C, 63,04; H, 6,07; N, 7,88.

1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2e).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,90 (qui, 2H); 2,40–2,60 (m, 6H); 2,79 (t, 2H); 3,15 (t, 4H); 4,22 (s, 4H); 6,45 (m, 2H); 6,77 (d, 1H); 6,85–7,22 (m, 7H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,92 (s, 1H).

MS (m/z): 470 (MH⁺).

1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2f)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,90 (qui, 2H); 2,38–2,53 (m, 6H); 2,73 (t, 2H); 3,16 (t, 4H); 4,26 (s, 4H); 6,38 (dd, 1H); 6,60–6,75 (m, 2H); 6,83–7,10 (m, 6H); 7,23–7,30 (m, 3H); 7,92 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 488 (MH⁺), Rt = 2,53, Reinheit 99,8%.

1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2g)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,90 (qui, 2H); 2,35–2,50 (m, 6H); 2,75 (t, 2H); 3,18 (t, 4H); 4,28 (s, 4H); 6,40 (dd, 1H); 6,60–6,75 (m, 3H); 6,80–7,08 (m, 6H); 7,32 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,95 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 504 (MH⁺), Rt = 2,60, Reinheit 99,6%.

1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2h)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,90 (qui, 2H); 2,35–2,55 (m, 6H); 2,75 (t, 2H); 3,15 (t, 4H); 4,23 (s, 4H); 6,45 (m, 2H); 6,78–6,15 (m, 7H); 7,32 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,92 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 504 (MH⁺), Rt = 2,62, Reinheit 99,7%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2i)

6-Chlor-3-(3-{4-[2-(2-methoxy-phenoxy)-phenyl]-piperazin-1-yl}propyl)-1H-indol
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,90 (qui, 2H); 2,35–2,50 (m, 6H); 2,73 (t, 2H); 3,19 (t, 4H); 3,83 (s, 3H); 6,70–7,08 (m, 10H); 7,32 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,94 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 2,59, Reinheit 99,8%.

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (2j)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,89 (qui, 2H); 2,33–2,60 (m, 6H); 2,73 (t, 2H); 3,13 (t, 4H); 3,75 (s, 3H); 6,49 (m, 2H); 6,58 (dd, 1H); 6,95–7,20 (m, 7H); 7,32 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,92 (s, 1H).
LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 2,64, Reinheit 99,7%.

Beispiel 3

1[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (3a)

[0050] 4-[(4-Nitrophenoxy)carbonyloxymethyl)phenoxyphenyl-polystyrol (267,0 g, 235 mmol) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid (2 l) suspendiert. N-Methylmorpholin (238,0 g, 2,35 mol) und Piperazin (102,0 g, 1,17 mol) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mit N,N-Dimethylformamid (2 × 1 l), Tetrahydrofuran (2 × 1 l), Wasser (1 × 500 ml), Methanol (2 × 1 l), Tetrahydrofuran (2 × 1 l) und Methanol (1 × 1 l) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 500 ml) gewaschen und im Vakuum (25°C, 36 h) zum Erhalt eines fast farblosen Harzes getrocknet (240,0 g). Ein Teil des so erhaltenen Harzes (115,1 g, 92 mmol) wurden in trockenem Tetrahydrofuran (1,6 l) suspendiert, und η⁶-1,2-Dichlorbenzol-η⁵-cyclopentadienyleisen(II)-hexafluorophosphat (76,0 g, 184 mmol) wurde hinzugegeben, gefolgt von Kaliumcarbonat (50,9 g, 368 mmol). Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (2 × 500 ml), Wasser (2 × 250 ml), Tetrahydrofuran (2 × 500 ml), Wasser (2 × 250 ml), Methanol (2 × 250 ml), Dichlormethan (2 × 500 ml) und Methanol (2 × 250 ml) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 500 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 36 h), um ein dunkel-orangefarbenes Harz (142 g) zu liefern.

[0051] Zu einer Lösung aus 2-Hydroxyanisol (2,2 g, 17,7 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde vorsichtig unverdünntes Natriumhydrid (15,5 ml) bei Raumtemperatur gegeben (Vorsicht: Erzeugung von Wasserstoff). Die Mischung wurde weitere 30 min gerührt, nachdem die Entwicklung von Wasserstoff aufgehört hatte. Anschließend wurde ein Teil des oben erhaltenen Harzes (2,8 g, 1,72 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde für 12 h bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (2 × 50 ml), Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) (2 × 50 ml), N,N-Dimethylformamid (2 × 50 ml), Wasser (2 × 50 ml), Methanol (3 × 50 ml) und Tetrahydrofuran (3 × 50 ml) und anschließend mit Methanol und Tetrahydrofuran (jeweils 50 ml, 5 Durchläufe) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 12 h).

[0052] Das so erhaltene Harz (3,0 g, 1,84 mmol) und eine 0,5 M Lösung von 1,10-Phenanthrolin in einer 3:1-Mischung aus Pyridin/Wasser (20 ml) wurde in ein lichtdurchlässiges Reagenzglas gegeben. Zum Entkomplexieren wurde die Suspension verwirbelt und mit sichtbarem Licht für 12 h bestrahlt. Ein sehr charakteristisches Merkmal des Schrittes zum Entkomplexieren ist das Erscheinen der intensiven roten Farbe der flüssigen Phase während der Bestrahlung. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol (2 × 25 ml), Wasser (2 × 25 ml) und Tetrahydrofuran (3 × 25 ml) gewaschen, bis die Waschlösungen farblos blieben (5 Durchläufe), und das Bestrahlungsverfahren wurde wiederholt, bis das Entkomplexieren vollständig war (5 Durchläufe). Nach vollständigem Entkomplexieren wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 12 h).

[0053] Das Harz (ca. 2,5 g, 1,84 mmol) wurde in einer 1:1-Mischung aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan (25 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol (1 × 5 ml) und Dichlormethan (1 × 5 ml) gewaschen. Die flüssigen Phasen wurden vereinigt, und die flüchtigen Lösungsmittel wurden unter Erhalt eines dunkelbraunen Öls (1,5 g) verdampft.

[0054] Das Öl wurde in Acetonitril (10 ml) gelöst. Zur so erhaltenen Lösung wurden Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 3-(3-Brompropyl)-1H-indol (33 mg, 0,14 mmol) gegeben, und die Mischung wurde für 12 h auf 80°C erwärmt. Isocyanomethylpolystyrol (250 mg, 0,29 mmol) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol (1 × 2 ml) und Dichlormethan (1 × 2 ml) gewaschen. Die kombinierten flüssigen Phasen wurden von den flüchtigen Lösungsmitteln abgedampft, um ein dunkelbraunes Öl zu liefern. Das Rohprodukt wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC-Chromatographie gereinigt. Die resultierende Lösung wurde anschließend auf eine vorkonditionierte Ionenaustauschsäule aufgetragen. Die Säule wurde mit Methanol (4 ml) und Acetonitril (4 ml) gewaschen, gefolgt von Elution des Rohprodukts mit einer 4N-Lösung von Ammoniak in Methanol (4,5 ml). Verdampfen der flüchtigen Lösungsmittel liefert die Titelverbindung 3a als gelbes Öl (66 mg).
LC/MS (m/z): 442 (MH⁺), Rt = 4,15, Reinheit: 93%.

[0055] Die folgenden Verbindungen wurden analog hergestellt:

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin (3b):

LC/MS (m/z): 426 (MH⁺), Rt = 4,36, Reinheit: 79%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin (3c)

LC/MS (m/z): 470 (MH⁺), Rt = 2,62, Reinheit: 89%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin (3d):

LC/MS (m/z): 462 (MH⁺), Rt = 4,35, Reinheit: 76%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin (3e):

LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 2,64, Reinheit: 89%.

1-[2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin (3f):

LC/MS (m/z): 475 (MH⁺), Rt = 2,32, Reinheit: 91%.

1-[(2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl)-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin (3g):

LC/MS (m/z): 456 (MH⁺), Rt = 4,31, Reinheit: 90%.

1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (3h):

LC/MS (m/z): 442 (MH⁺), Rt = 4,18, Reinheit: 90%.

1-[2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin (3i):

LC/MS (m/z): 469 (MH⁺), Rt = 2,27, Reinheit: 88%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin (3j):

LC/MS (m/z): 432 (MH⁺), Rt = 4,40, Reinheit: 70%.

Beispiel 4

2-(4-Chlorbutyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxymethylpolystyrol (4a)

[0056] Ein 2 l-Rundkolben wurde mit 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxymethylpolystyrol gefüllt (90 g, 72 mmol, kommerziell erhältlich als (±)-1-(2,3-Isopropyliden)glycerolpolystyrol von Calbiochem-Novabiochem, Kat.-Nr. 01-64-0291). Toluol (900 ml), gefolgt von p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (5,0 g, 26 mmol), Natriumsulfat (25 g) und 5-Chlorpentanal (25,5 g, 211 mmol) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluß für 12 h gekocht. Der Rückflußkondensator wurde gegen eine Dean-Stark-Vorrichtung ausgetauscht, und die Mischung wurde unter Rückfluß für weitere 3 h gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 60°C wurde das Harz abfiltriert und mit Toluol (200 ml), Tetrahydrofuran/Pyridin (1:1, 200 ml), Tetrahydrofuran/Wasser/Pyridin (10:10:1, 200 ml), Methanol (200 ml), Wasser (200 ml), Tetrahydrofuran (200 ml), Dichlormethan (200 ml), Methanol (3 × 200 ml) und Dichlormethan (3 × 200 ml) gewaschen. Das Harz wurde im Vakuum getrocknet (55°C, 12 h), um die Titelverbindung 4a zu liefern (97 g).

[0057] Die folgenden Verbindungen wurden analog hergestellt:

2-(3-Chlorpropyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxymethylpolystyrol (4b)

2-(5-Chlorpentyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxymethylpolystyrol (4c)

Beispiel 5

1-(2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl)-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5a)

[0058] 2-(3-Chlorbutyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxymethylpolystyrol (70 g, 90,3 mmol) wurde in trockenem N,N-Dimethylformamid (700 ml) suspendiert.

[0059] Natriumiodid (68 g, 452 mmol) wurde hinzugegeben, gefolgt Diisopropylethylamin (232 ml, 1,36 mol) und Piperazin (117 g, 1,36 mol). Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren für 12 h auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit N,N-Dimethylformamid (3 × 500 ml), Methanol (3 × 500 ml) und Tetrahydrofuran (3 × 500 ml) und anschließend mit Methanol und Tetrahydrofuran (jeweils 250 ml, 5 Durchläufe) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 500 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 36 h), um ein fast farbloses Harz zu liefern (76 g).

[0060] Ein Teil des erhaltenen Harzes (50 g, 60,6 mmol) wurde dann in trockenem Tetrahydrofuran (600 ml) suspendiert. η^6 -1,2-Dichlorbenzol- η^5 -cyclopentadienyleisen(II)-hexafluorophosphat (48 g, 116,2 mmol) wurde hinzugegeben, gefolgt von Kaliumcarbonat (32 g, 233 mmol). Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (2 × 500 ml), Wasser (2 × 250 ml), Tetrahydrofuran (2 × 500 ml), Methanol (2 × 250 ml), Dichlormethan (2 × 500 ml) und Methanol (2 × 250 ml) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 500 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 36 h), um ein dunkel-orangefarbenes Harz zu liefern (70 g).

[0061] Zu einer Lösung aus 5-Hydroxy-1,4-benzodioxan (2,8 g, 18,4 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde vorsichtig unverdünntes Natriumhydrid (15,5 mmol) bei Raumtemperatur gegeben (Vorsicht: Erzeugung von Wasserstoff). Die Mischung wurde für weitere 30 min gerührt, nachdem die Wasserstofferzeugung aufgehört hatte. Anschließend wurde ein Teil des oben erhaltenen Harzes (2,8 g, 2,3 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde für 12 h bei 40°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (2 × 50 ml), Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) (2 × 50 ml), N,N-Dimethylformamid (2 × 50 ml), Wasser (2 × 50 ml), Methanol (3 × 50 ml) und Tetrahydrofuran (3 × 50 ml) und anschließend mit Methanol und Tetrahydrofuran (jeweils 50 ml, 5 Durchläufe) gewaschen. Schließlich wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 12 h).

[0062] Ein Teil des erhaltenen Harzes (200 mg, 0,15 mmol) und eine 0,5 M-Lösung von 1,10-Phenanthrolin in einer (3:1)-Mischung aus Pyridin/Wasser (10 ml) wurde in ein lichtdurchlässiges Reagenzglas gegeben. Die Suspension wurde verwirbelt und für 12 h bestrahlt. Ein sehr charakteristisches Merkmal des Entkomplexierungsschrittes ist das Erscheinen der intensiven roten Farbe der flüssigen Phase während der Bestrahlung. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol (2 × 10 ml), Wasser (2 × 10 ml) und Tetrahydrofuran (3 × 10 ml)

gewaschen, bis die Waschlösungen farblos blieben (ca. 5 Durchläufe), und das Bestrahlungsverfahren wurde wiederholt, bis die Entkomplexierung vollständig war (ca. 4 Durchläufe). Nach dem vollständigen Entkomplexieren wurde das Harz mit Dichlormethan (3 × 10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet (25°C, 12 h).

[0063] Das erhaltene Harz (160 mg, 0,15 mmol) und 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid (35 mg, 0,21 mmol) wurden in einem Reagenzglas vermischt. Eine 0,5 M Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid in Essigsäure (1,5 ml) wurde hinzugegeben, und das Reagenzglas wurde versiegelt. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung filtriert und das zurückbleibende Harz mit Dimethylsulfoxid (1,5 ml) gewaschen. Gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lösung (1,5 ml) wurde vorsichtig zu den kombinierten Filtraten hinzugegeben (Vorsicht: Erzeugung von Kohlendioxid). Die Lösung wurde auf eine vorkonditionierte Umkehrphasen-C-18-Säule aufgetragen. Die Säule wurde mit Wasser (4 ml) gewaschen, und das Produkt wurde mit Methanol (4,5 ml) eluiert. Nach Verdampfen der flüchtigen Lösungsmittel wurde das Rohprodukt durch präparative Umkehrphasen-HPLC-Chromatographie gereinigt. Die resultierende Lösung wurde anschließend auf eine vorkonditionierte Ionenaustauschsäule aufgetragen. Die Säule wurde mit Methanol (4 ml) und Acetonitril (4 ml) gewaschen, gefolgt von Elution des Produkts mit einer 4 N Ammoniak-Lösung in Methanol (4,5 ml). Verdampfen der flüchtigen Lösungsmittel lieferte die Titelverbindung 5a als gelbes Öl (2 mg).

LC/MS (m/z): 488 (MH⁺), Rt = 4,22, Reinheit: 84%.

[0064] Die folgenden Verbindungen wurden analog hergestellt:

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5b):

LC/MS (m/z): 426 (MH⁺), Rt = 4,44, Reinheit: 88%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5c):

LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 4,46, Reinheit: 95%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5d):

LC/MS (m/z): 522 (MH⁺), Rt = 4,52, Reinheit: 91%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5e):

LC/MS (m/z): 412 (MH⁺), Rt = 4,25, Reinheit: 98%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5f):

LC/MS (m/z): 430 (MH⁺), Rt = 4,32, Reinheit: 96%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5g):

LC/MS (m/z): 492 (MH⁺), Rt = 4,60, Reinheit: 84%.

1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5h):

LC/MS (m/z): 552 (MH⁺), Rt = 4,49, Reinheit: 86%.

1-{2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5i):

LC/MS (m/z): 469 (MH⁺), Rt = 3,73, Reinheit: 86%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5j)

LC/MS (m/z): 446 (MH⁺), Rt = 4,52, Reinheit: 88%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5k):

LC/MS (m/z): 470 (MH⁺), Rt = 4,38, Reinheit: 70%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5l)

LC/MS (m/z): 460 (MH⁺), Rt = 4,24, Reinheit: 87%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5m)

LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 4,42, Reinheit: 96%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5n):

LC/MS (m/z): 474 (MH⁺), Rt = 4,25, Reinheit: 99%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5o):

LC/MS (m/z): 582 (MH⁺), Rt = 4,58, Reinheit: 85%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5p):

LC/MS (m/z): 430 (MH⁺), Rt = 4,3%, Reinheit: 87%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5q):

LC/MS (m/z): 448 (MH⁺), Rt = 4,44, Reinheit: 84%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5r):

LC/MS (m/z): 520 (MH⁺), Rt = 4,50, Reinheit: 77%.

1-[2-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5s):

LC/MS (m/z): 473 (MH⁺), Rt = 3,63, Reinheit: 96%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5t):

LC/MS (m/z): 568 (MH⁺), Rt = 4,63, Reinheit: 82%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5u):

LC/MS (m/z): 490 (MH⁺), Rt = 4,45, Reinheit: 90%.

1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5v):

LC/MS (m/z): 506 (MH⁺), Rt = 4,46, Reinheit: 83%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin (5w):

LC/MS (m/z): 507 (MH⁺), Rt = 3,30, Reinheit: 97%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5x):

LC/MS (m/z): 478 (MH⁺), Rt = 4,36, Reinheit: 75%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5y):

LC/MS (m/z): 5,38 (MH⁺), Rt = 4,69, Reinheit: 92%.

1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin (5z):

LC/MS (m/z): 493,2 (MH⁺), Rt = 3,29, Reinheit: 96%.

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin (5aa):

LC/MS (m/z): 493 (MH⁺), Rt = 3,38, Reinheit: 96%.

1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ab):

LC/MS (m/z): 484 (MH⁺), Rt = 4,35, Reinheit: 84%.

1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ac):

LC/MS (m/z): 486 (MH⁺), Rt = 4,38, Reinheit: 80%.

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ad):

LC/MS (m/z): 442 (MH⁺), Rt = 4,25, Reinheit: 85%.

1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ae):

LC/MS (m/z): 471 (MH⁺), Rt = 4,13, Reinheit: 83%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-Brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5af):

LC/MS (m/z): 536 (MH⁺), Rt = 4,49, Reinheit: 88%.

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ag):

LC/MS (m/z): 515 (MH⁺), Rt = 4,17, Reinheit: 94%.

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ah):

LC/MS (m/z): 476 (MH⁺), Rt = 4,53, Reinheit: 92%.

1-[2-(3-Ethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ai):

LC/MS (m/z): 470 (MH⁺), Rt = 4,68, Reinheit: 85%.

1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5aj):

LC/MS (m/z): 598 (MH⁺), Rt = 4,61, Reinheit: 70%.

1-{2-[3-(Diethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ak):

LC/MS (m/z): 501 (MH⁺), Rt = 3,18, Reinheit: 87%.

1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5al):

LC/MS (m/z): 490 (MH⁺), Rt = 4,26, Reinheit: 88%.

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5am):

LC/MS (m/z): 475 (MH⁺), Rt = 4,42, Reinheit: 78%.

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5an):

LC/MS (m/z): 531 (MH⁺), Rt = 4,34, Reinheit: 81%.

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl}-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ao):

LC/MS (m/z): 623 (MH⁺), Rt = 4,56, Reinheit: 71%.

1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5aq):

LC/MS (m/z): 460 (MH⁺), Rt = 4,38, Reinheit: 70%.

1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-dimethyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5ar):

LC/MS (m/z): 440 (MH⁺), Rt = 4,64, Reinheit: 78%.

1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5as):

LC/MS (m/z): 534 (MH⁺), Rt = 4,46, Reinheit: 75%.

1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin (5at):

LC/MS (m/z): 580 (MH⁺), Rt = 4,34, Reinheit: 81%.

Pharmakologische Untersuchung

[0065] Die Verbindungen der Erfindung wurden in allgemein anerkannten und verlässlichen Verfahren untersucht. Die Untersuchungen waren wie folgt:

Inhibierung der Bindung von ³H-YM-09151-2 an humane Dopamin-D₄-Rezeptoren

[0066] Durch dieses Verfahren wird die Inhibierung der Bindung von [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) an Membranen von humanen klonierten Dopamin D_{4.2}-Rezeptoren, exprimiert in CHO-Zellen, durch Wirkstoffe in vitro bestimmt. Verfahren modifiziert aus NEN Life Science Products, Inc., technisches Datenzertifikat PC2533-10/96. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 als IC₅₀-Werte angegeben.

Inhibierung der Bindung von [³H]-Spiperon an humane D₃-Rezeptoren

[0067] Durch dieses Verfahren wird die Inhibierung der Bindung von [³H]-Spiperon (0,3 nM) an Membranen von humanen klonierten Dopamin D₃-Rezeptoren, exprimiert in CHO-Zellen, durch Wirkstoffe in vitro bestimmt. Verfahren modifiziert aus R.G. MacKenzie et al., Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec., 1994, 266, 79–85. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 als IC₅₀-Werte angegeben.

[0068] Die Affinität der Verbindungen der Erfindung zu 5-HT_{1A}-Rezeptoren wurde durch Messung der Inhibierung der Bindung eines radioaktiven Liganden an 5-HT_{1A}-Rezeptoren wie im folgenden Test beschrieben bestimmt:

Inhibierung der ³H-5-CT-Bindung an humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren

[0069] Durch dieses Verfahren wird die Inhibierung der Bindung des 5-HT_{1A}-Agonisten ³H-5-Carboxamido-tryptamin (³H-5-CT) an klonierte humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die stabil in transfizierten HeLa-Zellen (HA7) exprimiert werden (A. Fargin et al., J. Biol. Chem., 1989, 264, 14848), durch Wirkstoffe in vitro bestimmt. Der Test wurde als Modifikation des von M.A. Harrington et al. beschriebenen Verfahrens durchgeführt, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1098. Humane 5-HT_{1A}-Rezeptoren (40 µg Zellhomogenat) wurden für 15 Minuten bei 37°C in 50 mM Tris-Puffer bei pH 7,7 in Gegenwart von ³H-5-CT inkubiert. Die nicht-spezifische Bindung wurde durch Einschließen von 10 µM Metergolin bestimmt. Die Reaktion wurde durch schnelle Filtration durch Unifilter GF/B-Filter an einem Tomtec Cell Harvester beendet. Die Filter wurden in einem Packard Top Counter gezählt. Die erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt.

Inhibierung der ³H-5-HT-Aufnahme in Synaptosomen aus Rattenhirn

[0070] Unter Verwendung dieses Verfahren wird die Fähigkeit von Wirkstoffen zur Hemmung der Akkumulierung von ³H-5-HT in Synaptosomen aus Rattenvollhirn in vitro bestimmt. Der Test wurde wie von J. Hyttel beschrieben durchgeführt, J. Psychopharmacology 1978, 60, 13. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt:

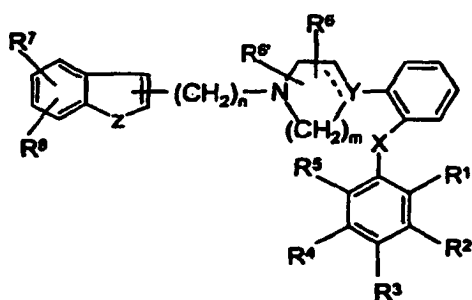
Tabelle 1:

Verbindung Nr.	Inhibierung der ^3H -5-CT-Bindung IC_{50} (nM)	Inhibierung der ^3H -5-HT-Aufnahme IC_{50} (nM)
1b	7,8	130
2b	16	2,8
3c	16	27 % Inhibierung bei 100 nM
3e	24	40 % Inhibierung bei 100 nM
5a	19	14
5e	10	13
5f	10	4,8
5h	10	55 % Inhibierung bei 100 nM
5i	10	46 % Inhibierung bei 100 nM
5l	13	4,7
5x	18	33
5ae	26	42 % Inhibierung bei 100 nM
5ag	26	23
5ai	28	34 % Inhibierung bei 100 nM

[0071] Entsprechend zeigen die Verbindungen der Erfindung Affinitäten in den beschriebenen Untersuchungen, sie werden als nützlich erachtet in der Behandlung von affektiven Störungen, wie Depression, allgemeine Angststörung, Panikstörung, Zwangsstörungen, Sozialphobie und Eßstörungen, Psychose und neurologischen Störungen wie Ischämie und Altersdemenz.

Patentansprüche

1. Verbindung, die durch die allgemeine Formel (I) dargestellt wird:



worin Z NH, NR^{'''}, O oder S darstellt; R^{'''} Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellt;

R⁷ und R⁸ unabhängig Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, CN, CF₃ oder C₁₋₆-Alkoxy darstellen; oder R⁷ und R⁸ zusammen einen an den Benzol-Ring kondensierten 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Ring bilden;

Y N, C oder CH darstellt;

die gestrichelte Linie eine optionale Bindung darstellt;

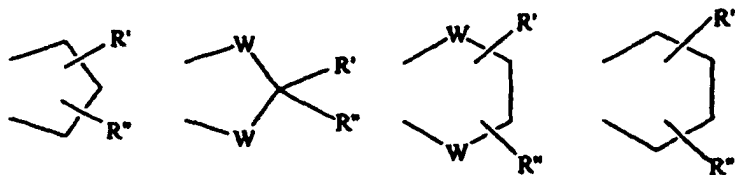
R⁶ und R^{6'} H oder C₁₋₆-Alkyl darstellen;

X -O- oder -S- darstellt; n 2, 3, 4 oder 5 ist;

m 2 oder 3 ist;

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, Acyl und NR⁹R¹⁰ besteht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl,

C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl darstellen; oder R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 1-Morpholiny-, 1-Piperidiny-, 1-Homopiperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-Homopiperaziny-, 1-Imidazolyl-, 1-Pyrrolyl- oder Pyrazolyl-Ring bilden, von denen alle weiter mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein können; oder zwei benachbarte Substituenten aus R¹-R⁵ zusammen einen an den Phenyl-Ring kondensierten Ring bilden, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus



besteht, worin W O oder S ist und R' und R'' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Z NH ist und der Aryl-Ring in Position 3 gebunden ist.

3. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁷ und R⁸ unabhängig aus Wasserstoff, Halogen und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind oder R⁷ und R⁸ zusammen einen kondensierten Pyridyl-Ring bilden.

4. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin n 2, 3 oder 4 ist.

5. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin m 2 ist.

6. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁶ und R^{6'} beide Wasserstoff sind.

7. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Y N ist.

8. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig aus Wasserstoff, Alkoxy und NR⁹R¹⁰ ausgewählt sind, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen; oder R⁹ und R¹⁰ zusammen einen 1-Morpholino-Ring bilden; oder zwei benachbarte Vertreter aus R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ zusammen einen kondensierten Ring bilden, der aus -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- oder -CH₂-CH₂-CH₂- besteht.

9. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin ein oder zwei Vertreter aus R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ nicht Wasserstoff sind.

10. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung eine der folgenden ist:

1-{1-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[1-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-{1-[3-(Dimethylamino)phenoxy]phenyl}-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[1-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-6-yloxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(6-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-(2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl)-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[4-(1H-indol-3-yl)butyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[2-(6-chlor-1H-indol-3-yl)ethyl]piperazin;

1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(7-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Dimethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5,7-difluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-pyrrolo[3,2-h]chinolin-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,4-Benzodioxan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-Ethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(3-(Diethylamino)phenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-chlor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-[3-(Morpholin-4-yl)phenoxy]phenyl]-4-[3-(5-iod-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-(3-Methoxyphenoxy)phenyl)-4-[3-(7-fluor-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-(2-Phenoxyphenyl)-4-[3-(5,7-dimethyl-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin;
 1-[2-(1,3-Benzodioxolan-5-yloxy)phenyl]-4-[3-(7-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin; oder
 1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)phenyl]-4-[3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propyl]piperazin.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die wenigstens eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon in einer therapeutisch wirksamen Menge und in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Verdünnungsmitteln umfaßt.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Säureadditionssalzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Depression, Psychose, allgemeiner Angststörung, Panikstörung, Zwangsstörung, Störung der Impulskontrolle, Alkoholmißbrauch, Aggression, Ischämie, Altersdemenz, Sozialphobie oder Eßstörung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen